

**»DESOXYBENZOINDICARBONSÄURE«
UND
»HOMODESOXYBENZOINDICARBON-
SÄURE«**

**ALS SYNTHONE FÜR NEUE HETEROCYCLEN:
2,3-BENZODIAZEPINE,
2,3-BENZOXAZINE UND CYCLISCHE HYDROXAMSÄUREN**

**INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES
FACHBEREICHS PHARMAZIE
DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN**

**VORGELEGT VON
THOMAS HARDT
AUS BONN-BEUEL
BERLIN 1984**



Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

"DESOXYBENZOINDICARBONSAURE" UND
"HOMODESOXYBENZOINDICARBONSAURE"

ALS SYNTHONE FÜR NEUE HETEROCYCLEN: 2,3-BENZODIAZEPINE,
2,3-BENZOXAZINE UND CYCLISCHE HYDROXAMSÄUREN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES
FACHBEREICHS PHARMAZIE
DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
THOMAS HARDT
AUS BONN-BEUEL

BERLIN 1984

1. Gutachter: Priv.Doiz. Dr. J. Dusemund

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Tag der mündlichen Prüfung : 9. Juli 1984

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung
von

Herrn Priv.Doiz. Dr. Jürgen D u s e m u n d

am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
angefertigt.

Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit
möchte ich Herrn Dr. Dusemund herzlich danken.

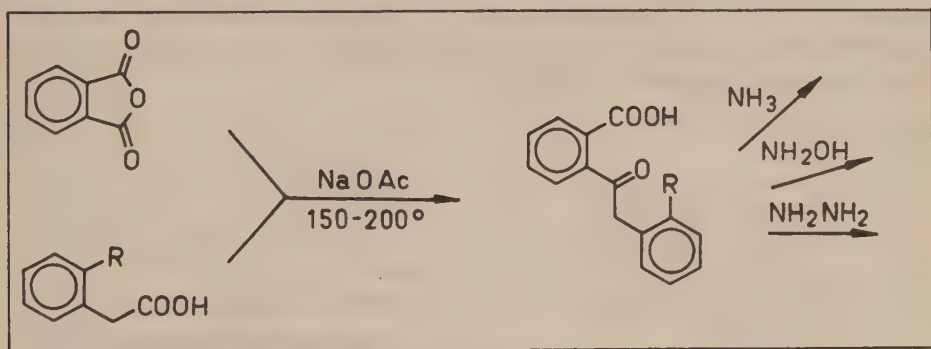
Vor allem Momi, aber auch Edelherd
und Regina sowie alle anderen, die
mich in dem knappen Jahr des Schreibens
diese Werke ertragen haben und mit
mir die Geburtswehen dieses bzw. auch
ihrer eigenen Arbeit durchlebten, möchte
ich meine Doktorarbeit widmen.

INHALTSVERZEICHNIS

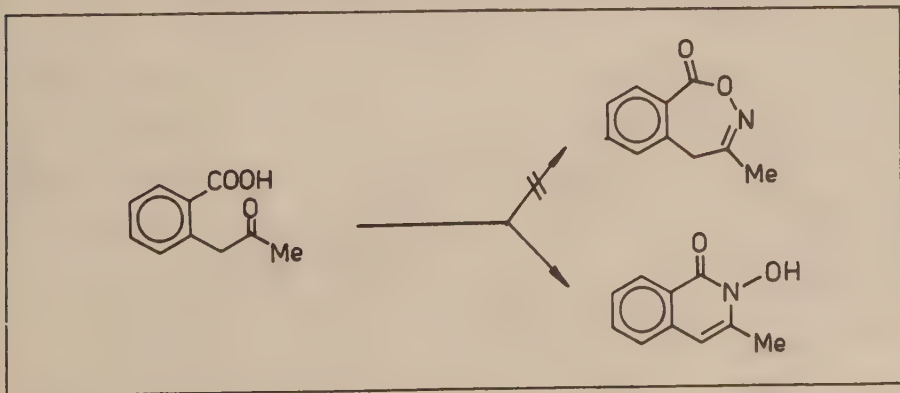
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Problemstellung</u>	6
3. <u>Theoretischer Teil</u>	
3.1. 2,3-Benzoxazin- und N-Hydroxyisoindolinon=derivate aus 1,4-Dicarbonylverbindungen	9
3.2. Umsetzungen von 1,5-Dicarbonylverbindungen mit Hydroxylamin: Darstellung von N-Hydroxyisochinolonen	16
3.3. Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazin-5,8-dion und Spirohydroxamsäurederivate über Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ III mit Hydroxylamin	20
3.4. Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Hydroxylamin: ein Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin	72
3.5. 12H-Dibenzo[b,g]chinolizin-5,7-dion; Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Ammoniak	83
3.6. Tetracyclen und Spiroverbindungen mit 2,3-Benzodiazepinstruktur über Umsetzungen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Hydrazinen	88
3.7. Pharmakologische Untersuchungen	102
4. <u>Zusammenfassung</u>	105
5. <u>Experimenteller Teil</u>	109
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	157

1. EINLEITUNG

In den Arbeitsgruppen von *Gabriel* und *Graebe* wurden Ende des vorigen Jahrhunderts Untersuchungen zu Kondensationsreaktionen des Phthalsäureanhydrids mit CH-aciden Verbindungen durchgeführt^{1,2)}. Umsetzungen der dabei synthetisierten Di- und Tricarbonylverbindungen mit Nucleophilen führten zu heterocyclischen Strukturen, deren Konstitution zur damaligen Zeit vielfach nicht eindeutig festgelegt werden konnte.

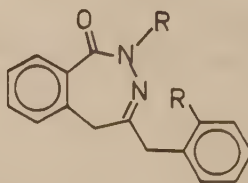
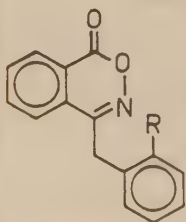
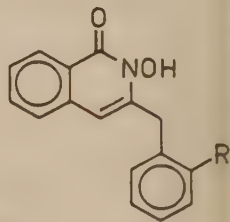
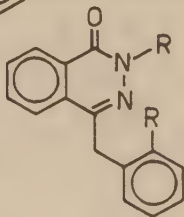
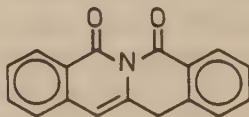
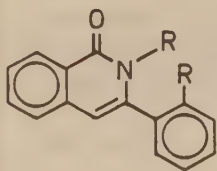
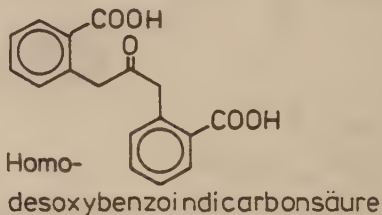
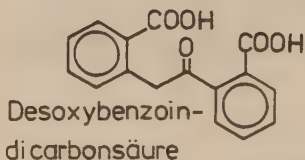


So fanden *Moriconi und Creegan* 1966³⁾, daß es sich bei einem von *Gottlieb* 1899⁴⁾ als Benzoxazepinon beschriebenen Kondensationsprodukt einer 1,5-Dicarbonylverbindung mit Hydroxylamin in Wirklichkeit um ein N-Hydroxyisochinolon handelt.



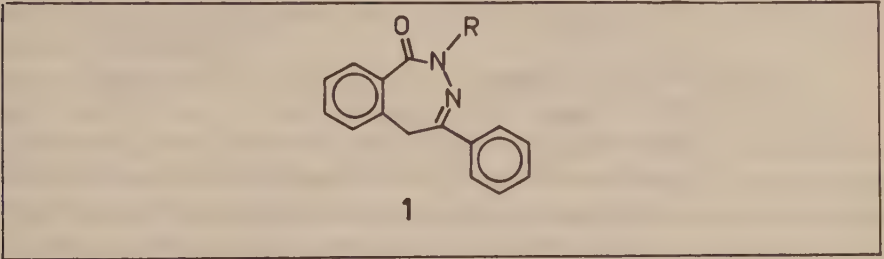
Wegen der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten sind vor allem Kondensationsprodukte mit einer zweiten o-Carboxylfunktion von Interesse. Durch Umsetzung mit N-Nucleophilen sind insbesondere solche Tri-carbonylverbindungen zur Synthese kondensierter Heterocyclen und Spiroheterocyclen geeignet.

Die Bedeutung dieser Reaktionen für die Arzneimittelchemie wird dadurch deutlich, daß die Darstellung von Benzodiazepinen, Phthalazinonen, Isochinolonen und anderen kondensierten Heterocyclen sowie von cyclischen und acyclischen Hydroxamsäuren möglich erscheint. Dabei handelt es sich um Substanzen, die zu vielen synthetischen Arzneistoffen sowie zu pharmakologisch interessanten Naturstoffen in enger Strukturverwandtschaft stehen.



Ausgehend von der besonderen Bedeutung, die die 1,4-Benzodiazepine als Tranquilizer und Hypnotika gewonnen haben, wurden in neuerer Zeit weitere Benzodiazepine, darunter auch 1H-2,3-Benzodiazepine, pharmakologisch untersucht.

Flammang und Wermuth ⁵⁾ berichteten 1977 über analgetische und anxiolytische Wirkqualitäten von 1-Oxo-2,5-dihydro-1H-2,3-benzodiazepinen (1).

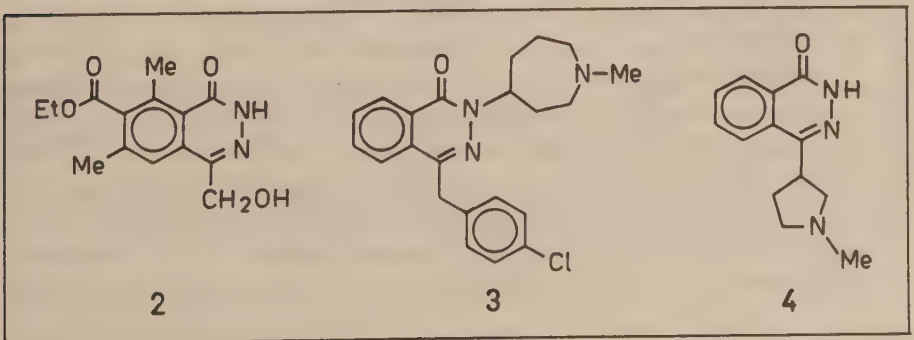


Blutdrucksenkende Wirkungen stehen heute im Vordergrund bei Arzneistoffen, die das Phthalazingerüst enthalten (*Dihydralazin* Nepresol®). Für 4-substituierte Phthalazinone sind in den letzten Jahren weitere Wirkungen gefunden worden.

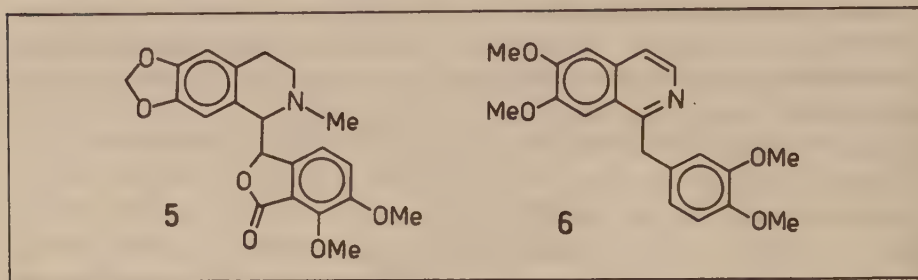
So führt das *Phthalazinol* (2) zu einer Hemmung der c-AMP-Phosphodiesterase ⁶⁾.

Mit dem Antihistaminikum *Azelastine* (3) wurden im Tierversuch beachtliche Erfolge bei der Behandlung von Allergien erzielt ⁷⁾.

Das als Analeptikum wirksame 4-(1-Methyl-3-pyrrolidinyI)-phthalazinon (4) ⁸⁾ könnte bei der Suche nach ZNS-Stimulantien von Bedeutung sein, die keine Abhängigkeit erzeugen.

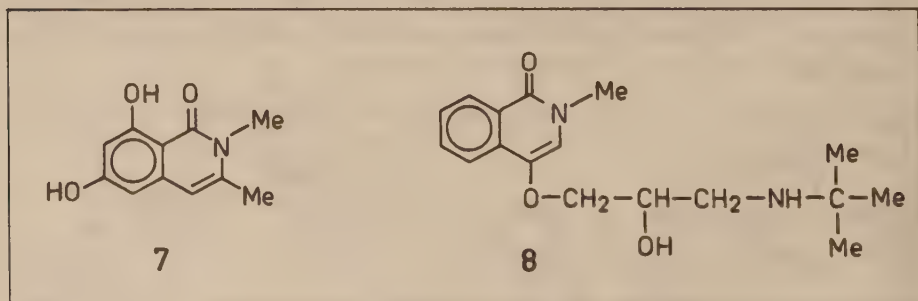


Das Isochinolingerüst ist als heterocyclischer Baustein von Naturstoffen weit verbreitet. Als Beispiele seien hier nur die Opiumalkaloide Narcotin (5) und Papaverin (6) angeführt.



Demgegenüber kommen Isochinolone in der Natur nur sehr selten vor. Unter biogenetischen Gesichtspunkten interessant ist das *Siamin* (7). Es wurde von Ahn und Zymalkowski⁹⁾ als ein Inhaltsstoff von *Cassia siamena*, einer als Sedativum medizinisch verwendeten Droge, gefunden.

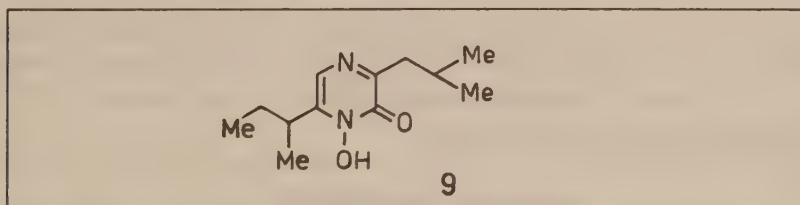
Ein moderner Vertreter der synthetischen Wirkstoffe mit Isochinolonstruktur ist das sympatholytisch wirksame Isochinolon 8. Aufgrund des gegenüber *Propranolol* deutlich anderen Wirkprofils erscheint dieser neue β -Blocker besonders zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen geeignet¹⁰⁾.



Hydroxamsäuren - cyclische wie acyclische - und deren Derivate sind in den letzten Jahren verstärkt ins Interesse der pharmakologischen Forschung gerückt. Seit *White und Hill* ¹¹⁾ für *Aspergillussäure* (9), eine in der Natur vorkommende cyclische Hydroxamsäure, hohe antibakterielle Aktivität nachweisen konnten, wurden auch für andere Naturstoffe dieses Strukturtyps antibakterielle und auch antimykotische Eigenschaften gefunden. Insgesamt ist über ein breites Spektrum biologischer Wirkungen der Hydroxamsäuren berichtet worden: Übersichtsarbeiten ¹²⁻¹⁵⁾.

Auf der Fähigkeit zur Bildung eines stabilen Eisenkomplexes beruht die Wirkung des aus *Streptomyces pilosus* isolierten *Desferoxamin* (Desferal[®]), einer acyclischen Trihydroxamsäure, die als Antidot bei akuter Eisenvergiftung eingesetzt wird ¹⁶⁾.

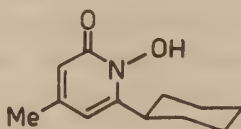
In der Natur vorkommende Hydroxamsäurestrukturen sind Bestandteile von Wachstumsfaktoren, Antibiotika, Tumorstoffen, Zellteilungsfaktoren und Pigmenten, und sie stehen in engem Zusammenhang mit Eisen-Transport-Phänomenen ¹²⁾.



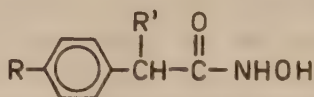
Als neuer Wirkstoff zur Behandlung von Pilzinfektionen ist *Ciclopiroxolamin* (Batrafen[®]) (10) vor kurzem in die Therapie eingeführt worden. Besonders hervorzuheben sind die guten Erfolge bei der Behandlung von Nagelmykosen ¹⁷⁾. Hier steht mit dem Lokalantimykotikum *Ciclopiroxolamin* möglicherweise eine Alternative zum nur systemisch wirksamen *Griseofulvin* zur Verfügung.

Schon seit Jahren werden die Hydroxamsäuren *Bufexamac* (Parfenac[®]) (11) und *Ibuproxam* (Ibudros[®]) (12) als Antiphlogistika eingesetzt ¹⁸⁾. Eine Reaktivierung phosphorylierter Acetylcholinesterase ist von Hydroxamsäuren bekannt, ebenso die durch Hydroxamsäuren bewirkte Ureasehemmung ^{15,19)}. Diese Wirkung hat dazu geführt, daß Hydroxamsäuren als Wirkstoffe zur Behandlung der Urolithiasis getestet wer-

den ²⁰⁾. Über die Verwendung von Hydroxamsäuren zur Behandlung maligner Tumore ist ebenfalls mehrfach berichtet worden ^{15,21)}. Eng damit zusammen hängt die Beobachtung mutagener und teratogener Nebenwirkungen bei der Therapie mit Hydroxamsäurederivaten ^{22,23)}. Die Fähigkeit benzoylierter Hydroxamsäuren, den Benzoylrest auf DNA zu übertragen, wurde erst kürzlich belegt und wird für deren mutagene Eigenschaften verantwortlich gemacht ²⁴⁾.



10



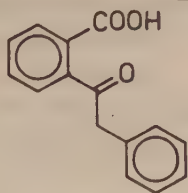
	R	R'
11	OBu	H
12	CH ₂ CH(Me) ₂	Me

2. PROBLEMSTELLUNG

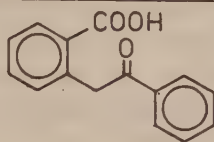
Ausgehend von den Untersuchungen *Gabriels* sollten die Reaktionen der 1,4- und der 1,5-Dicarbonylverbindungen vom Typ I und II mit Hydroxylamin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht werden *.

* Unter den Sammelbegriffen Di- bzw. Tricarbonylverbindungen werden im folgenden auch Verbindungen aufgeführt, in denen eine Carbonylgruppe "versteckt" vorliegt. So ist z.B. das 3-Benzyl-isocumarin formal ein Kondensationsprodukt aus der Enolform der β -Desoxybenzoincarbonsäure und wird mit dieser unter dem Begriff 1,5-Dicarbonylverbindung zusammengefaßt.

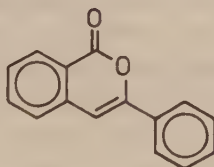
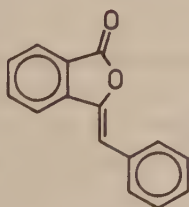
DICARBONYLVERBINDUNGEN



Typ I



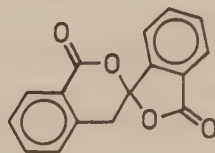
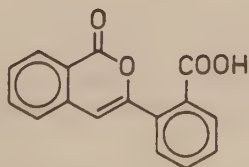
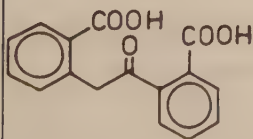
Typ II



Diese Reaktionen besitzen Modellcharakter für die Umsetzung der Tricarbonylverbindungen vom Typ III, die sowohl als 1,4- wie auch als 1,5-Dicarbonylverbindungen angesehen werden können.

TRICARBONYLVERBINDUNGEN

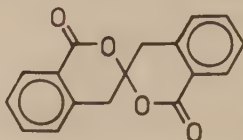
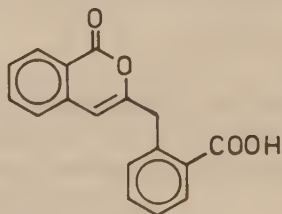
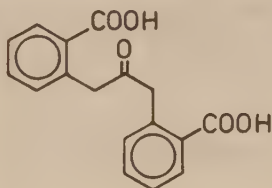
Typ III



Ebenso sollten auch die von *Knabe et al.*²⁵⁾ dargestellten Tricarbonylverbindungen vom Typ IV auf ihre Reaktion mit Hydroxylamin untersucht werden. Diese Verbindungen enthalten, verglichen mit den Tricarbonylverbindungen vom Typ III, eine zusätzliche Methylengruppe, können also nur als 1,5-Dicarbonylverbindungen angesehen werden.

TRICARBONYLVERBINDUNGEN

Typ IV



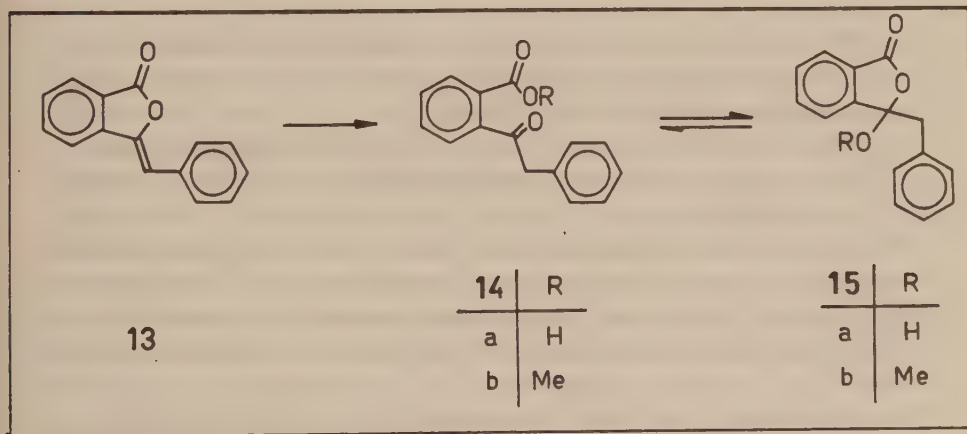
Umsetzungen der Tricarbonylverbindungen vom Typ III mit anderen N-Nucleophilen sind bekannt und führen zu heterocyclischen Strukturen wie Isochinolinen, Isoindolen, Benzodiazepinen und Phtalazinen²⁶⁻²⁸⁾.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollten die Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Ammoniak und Hydrazin untersucht werden.

3. THEORETISCHER TEIL

3.1. 2,3-Benzoxazinon- und N-Hydroxyisoindolinonderivate aus 1,4-Dicarbonylverbindungen

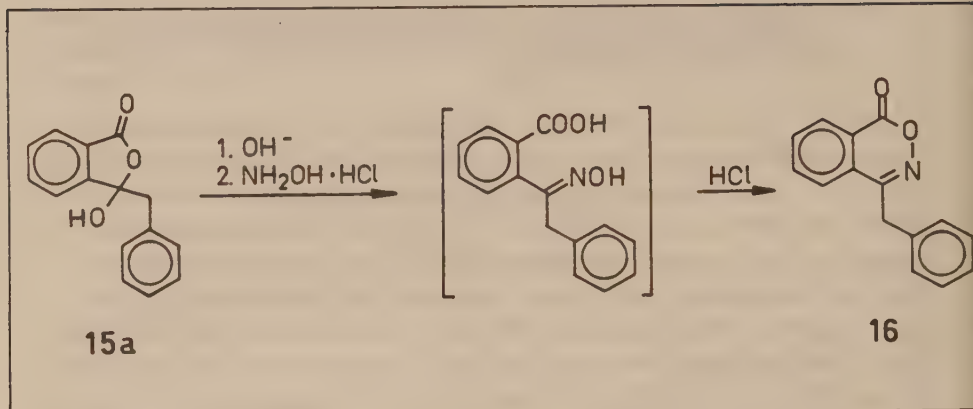
Gabriel ²⁹⁾ beschrieb 1885 die Darstellung der α -Desoxybenzoinsäure(**14a**) durch alkalische Hydrolyse des Benzylidenphthalids(**13**). Nach neueren Untersuchungen von *Bowden und Taylor* ³⁰⁾ sowie von *Marsili und Scartoni* ³¹⁾ kann die α -Desoxybenzoinsäure(**14a**) in zwei tautomeren Formen (im Sinne einer Ring-Ketten-Tautomerie) vorliegen. Auch für den Methylester werden zwei Formen: "Normal-Ester" **14b** und "Pseudo-Ester" **15b** beschrieben. Das Gleichgewicht zwischen Ring- und Kettenform liegt nach *Bowden und Taylor* ³²⁾ in methanolischer Lösung zu ca. 75% auf der Seite der Ringformen.



Gabriel setzte **15a** (für das er die ringoffene Struktur **14a** annahm) in Natronlauge bei Raumtemperatur mit Hydroxylaminhydrochlorid um und erhielt das Benzoxazinon **16**. Auch andere o-Acylbenzoesäuren lassen sich unter diesen Bedingungen zu Benzoxazinonen umsetzen, wobei eine Oxim-Zwischenstufe nur selten isoliert werden konnte ³³⁾.

Beim Nacharbeiten der Vorschrift von *Gabriel* versuchte ich, das

Oxim zu fassen, was mir jedoch nicht gelang.



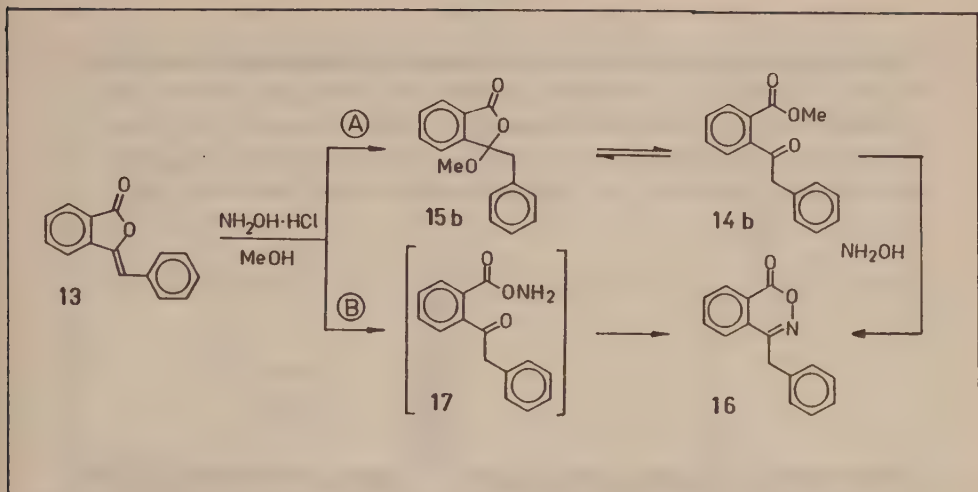
Die Umsetzung des Lactons **13** mit Hydroxylamin in Methanol statt in wässriger Natronlauge liefert bei Variation der Reaktionsbedingungen unterschiedliche Produkte.

So erhielt ich bei der Reaktion von **13** mit Hydroxylaminhydrochlorid (saure Katalyse) in der Siedehitze als einziges Produkt das Benzoxazinon **16**.

Nach *Marsili und Scartoni* entsteht aus **13** beim Erhitzen in Methanol unter saurer Katalyse der Pseudoester **15b**³⁰⁾. Dieser Befund ist zur Klärung des Reaktionsmechanismus von Interesse, da in methanolischer Lösung Ring- und Kettenform nebeneinander vorliegen.

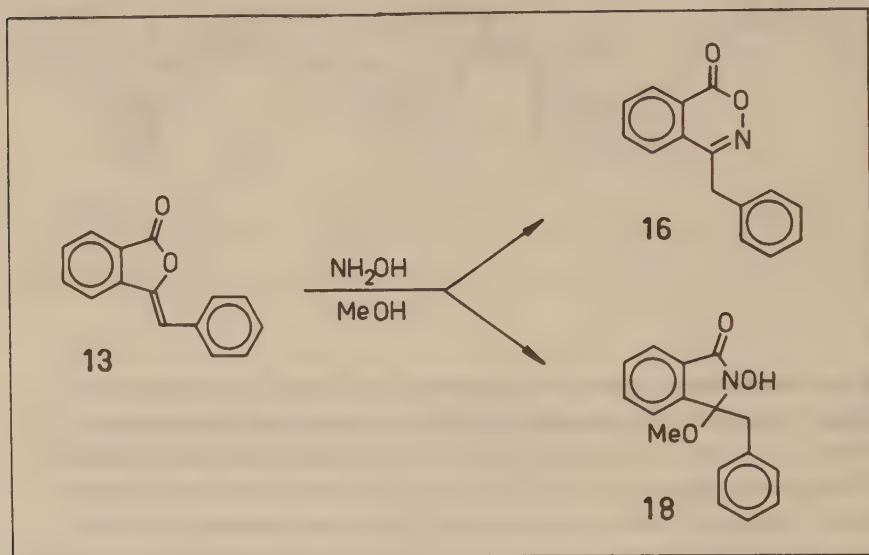
Durch Umsetzung des Esters **14b** in Ethanol mit Hydroxylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur erhielten *Marsili und Scartoni* das Benzoxazinon **16**³¹⁾. Die Entstehung von **16** aus **13** könnte also über den Ester **14b** verlaufen (Weg A).

Denkbar wäre aber auch ein Angriff des Hydroxylamin-Sauerstoffes am Lacton **13**. Wie die Arbeiten von *Jencks*^{34,35)} gezeigt haben, sind nämlich O-Acylierungen des Hydroxylamins in alkoholischen Lösungen möglich. Nach Weg B sollte eine O-Acylhydroxylamin-Zwischenstufe **17** unter Dehydratisierung zum Benzoxazinon **16** cyclisieren.



Bei der Umsetzung des Benzylidenphthalids(13) in Methanol mit freiem Hydroxylamin entsteht nach 24-stündigem Erhitzen ein Gemisch aus zwei Produkten. Nach SC läßt sich als Nebenprodukt das Benzoxazinon 16 in 20proz. Ausbeute isolieren. Als Hauptprodukt (40proz. Ausbeute) entsteht eine Verbindung, die mit Eisen(III)chlorid-Lösung eine violette Farbreaktion gibt. Das weist auf eine Enol- oder Hydroxamsäurestruktur hin. Das IR-Spektrum zeigt bei 3150 cm^{-1} eine breite OH-Valenzbande und eine scharfe Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} , was gut auf eine N-Hydroxyisoidolinonstruktur paßt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_5]\text{DMSO}$) tritt bei 10,1 ppm ein mit D_2O austauschbares Proton auf. Ein der Methylengruppe benachbartes quartäres C-Atom bewirkt die magnetische Inäquivalenz der Methylenprotonen³⁶⁾. Sie erscheinen als AB-System bei $\delta_{\text{A}} = 3,45$ und $\delta_{\text{B}} = 3,25$ ppm. Die Größe der Kopplungskonstanten ($J = 13\text{ Hz}$) stimmt gut mit den von Marsili und Scartoni für 3-Benzyl-3-hydroxy-isoidolinone beobachteten Werten überein³⁰⁾. Ein Singulett für drei Protonen bei 2,9 ppm

belegt eine OCH_3 -Funktion. Der Molpeak im Massenspektrum liegt bei $m/z = 269$. Die O,N-Acetalstruktur **18** wird auch durch das ^{13}C -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) gesichert: ein Singulett für das quartäre C-3 erscheint bei 94,45 ppm, ein Signal für das Methoxy-C (Quartett im "off-resonance-Spektrum") bei 49,9 ppm (Abbildung 1)*.



Für die Bildung von **18** und **16** bei dieser Umsetzung sind mehrere Mechanismen diskutierbar.

Das Benzoxazinon **16** könnte nach Weg A oder Weg B entstanden sein. Um zu klären, ob sich Benzylidenphthalid (**13**) auch unter schwach alkalischen Bedingungen in methanolischer Lösung zu einem Tautomerengemisch umsetzt, wurde eine ^1H -NMR-kontrollierte Reaktion von **13** in Methanol unter Zusatz von Pyridin durchgeführt. Eine Verkleinerung der relativen Intensität des Methinprotonensingulets bei 6,7 ppm nach Pyridinzusatz macht die Umsetzung des Benzylidenphthalids **13** deutlich. Die für den Pseudoester **15b** zu erwartenden Signale der Methoxy- bzw. Methylenprotonen wurden

* weitere ^{13}C -NMR-Daten von **18** s. Tabelle 4 S.71

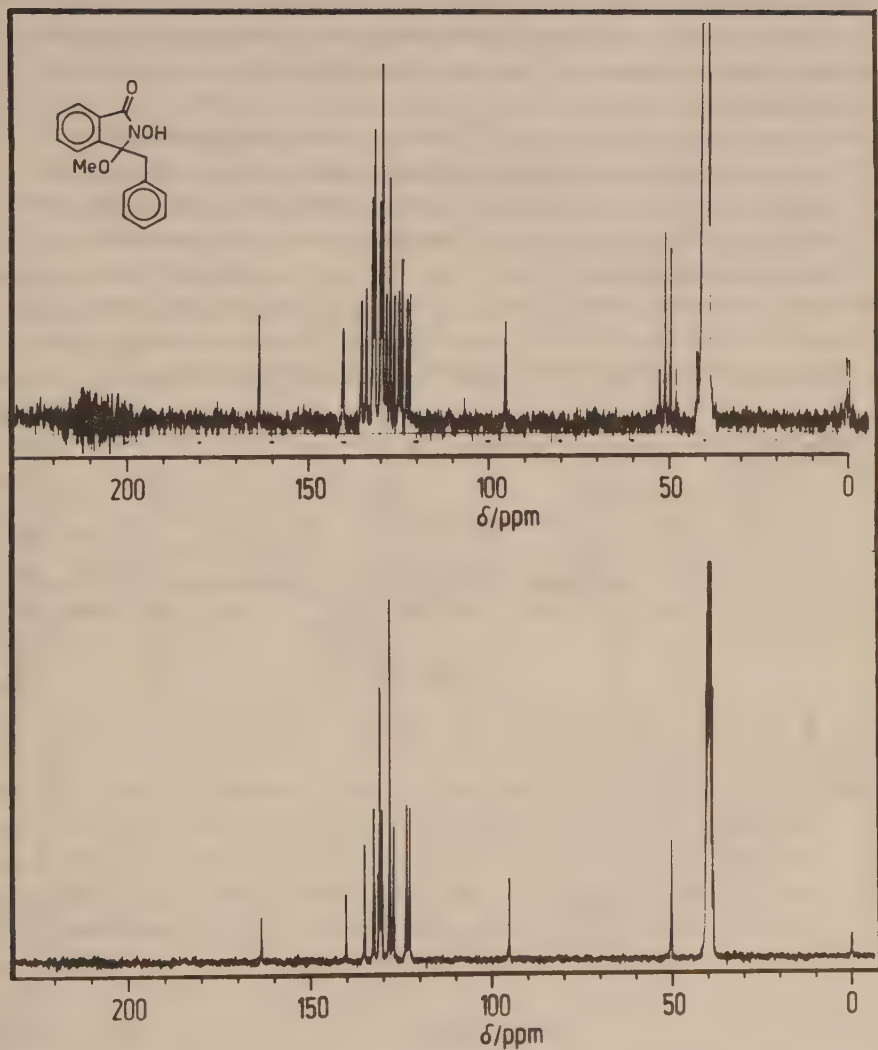
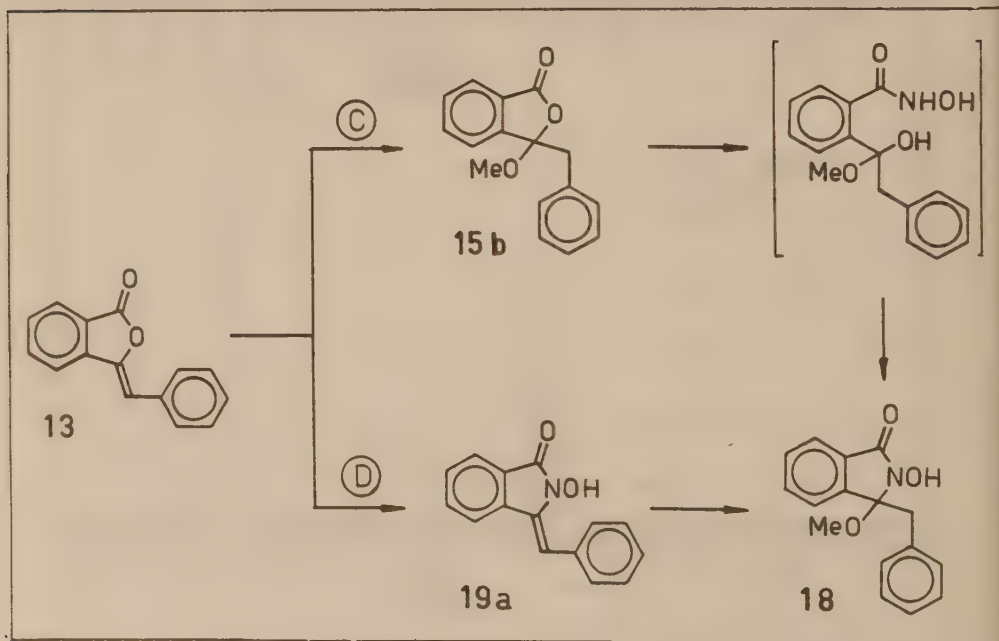


Abb. 1: 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **18** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
oben: off-resonance entkoppelt
unten: breitbandentkoppelt

nicht beobachtet. Ob unter den gewählten Bedingungen (CD_3OD , 2 Tropfen Pyridin, kurz zum Sieden erhitzen und nach 24 Stunden messen) der Pseudoester **15b** entsteht, konnte also nicht gesichert werden.

Wie schon *Bowden und Taylor* ³²⁾ fanden, können die Methoxy- bzw. Methylenprotonensignale bei Messungen in CD_3OD von Lösungsmittelbanden überlagert werden. Die Entstehung der cyclischen Hydroxamsäure **18** sollte aus der Pseudoesterform **15b** nach Weg C leicht erklärbar sein.

Denkbar wäre auch ein nucleophiler Angriff des Hydroxylamins am Carbonyl-C des Lactons **13**, der über das N-Hydroxy-benzyliden-phthalimidin (**19a**) zum O,N-Acetal **18** führen könnte (Weg D).



Bapat et al. ³⁷⁾ geben nur Kennzahlen für **19a**, aber keine Arbeitsvorschrift zur Darstellung an. Ich versuchte, **19a** durch saure Hydrolyse des O,N-Acetals **18** darzustellen. Beim Erhitzen

von **18** in Eisessig entsteht eine Verbindung, deren spektrale Daten mit den von *Bapat et al.* für **19a** gefundenen übereinstimmen. Die Hydroxamsäure **19a** gibt eine intensiv violette Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung und läßt sich mit Benzoylchlorid in Dioxan unter Zusatz von Kaliumcarbonat als Protonenakzeptor in das O-Benzoylderivat **19b** überführen. Die Benzoylcarbonylbande erscheint im IR-Spektrum von **19b** bei 1770 cm^{-1} . O-Benzoylierung bewirkt gegenüber **19a** eine Verschiebung der Hydroxam säurecarbonylaborption bei **19b** um 30 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen auf 1715 cm^{-1} (Abbildung 2).

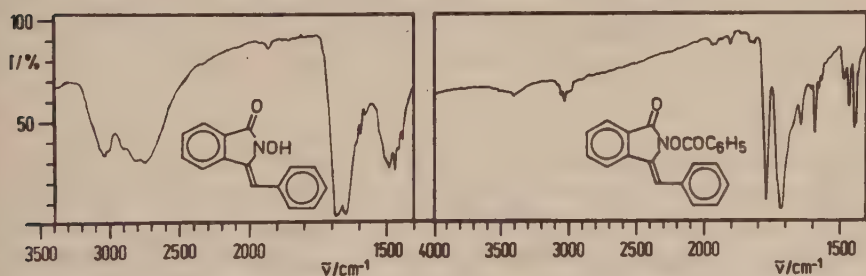
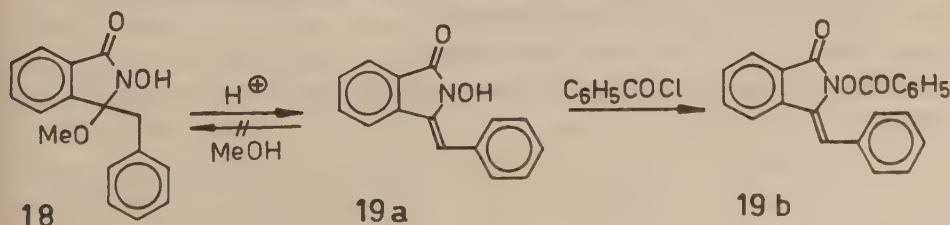


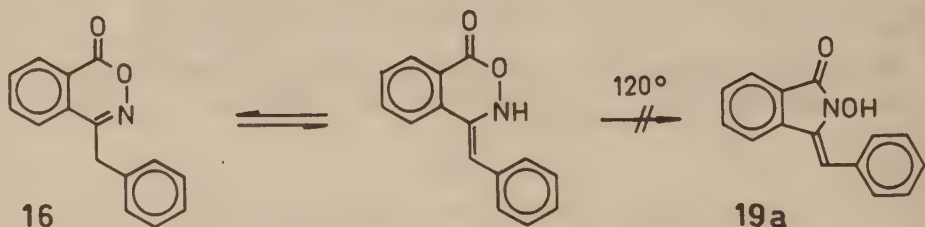
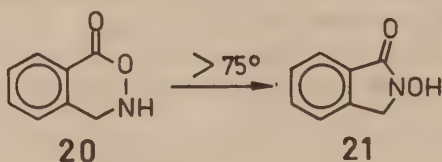
Abb. 2 : IR-Spektren von **19a** und **19b** (Ausschnitte) in KBr

Versuche, **19a** in methanolischen Lösungen zu **18** umzusetzen, scheiterten. Sowohl unter saurer Katalyse (Hydroxylaminhydrochlorid) als auch nach Pyridinzusatz konnte ich nach 24-stündigem Erhitzen unter Rückfluß nur die Ausgangsverbindung **19a** zurückgewinnen, so daß die Entstehung des O,N-Acetals **18** aus **13** und Hydroxylamin über Weg D unwahrscheinlich ist.



Durch thermische Reaktion schien die Darstellung der Hydroxamsäure **19a** aus dem Benzoxazinon **16** denkbar. Bei Benzoxazinonen sind nach *Zinner et al.*^{38,39)} thermisch induzierte Ringverengungen möglich.

So lagert sich das Benzoxazinon **20** beim trockenen Erhitzen über den Schmelzpunkt zum N-Hydroxyisoindolinon **21** um. Nach zweistündigem trockenen Erhitzen konnte ich **16** jedoch unverändert zurückgewinnen.

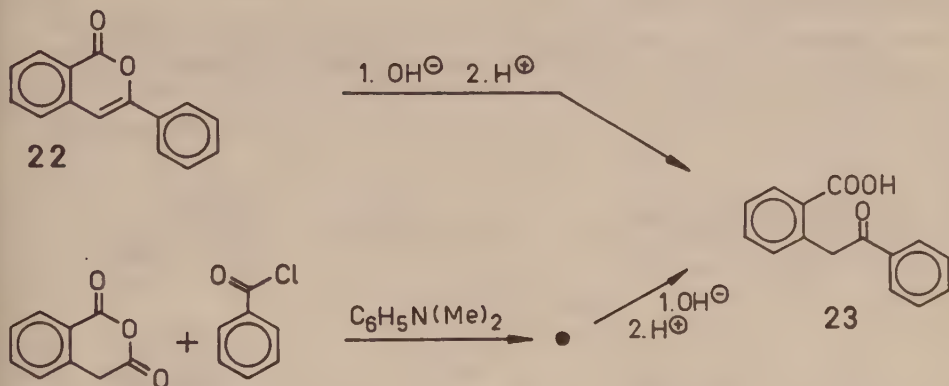


3.2. Umsetzungen von 1,5-Dicarbonylverbindungen mit Hydroxylamin: Darstellung von N-Hydroxyisochinolonen

3.2.1. Reaktionen im wässrigen Milieu nach *Gabriel*⁴⁰⁾

Die mit der α -Desoxybenzoincarbonsäure (**14a**) isomere β -Desoxybenzoincarbonsäure (**23**) stellt eine 1,5-Dicarbonylverbindung dar und ist von *Gabriel* 1885 aus 3-Phenylisocumarin (**22**) durch alkalische Hydrolyse synthetisiert worden.

Vorteilhafter kann **23** durch decarboxylierende Acylierung von Homophthalsäureanhydrid mit Benzoylchlorid nach *Schnekenburger*⁴¹⁾ dargestellt werden.



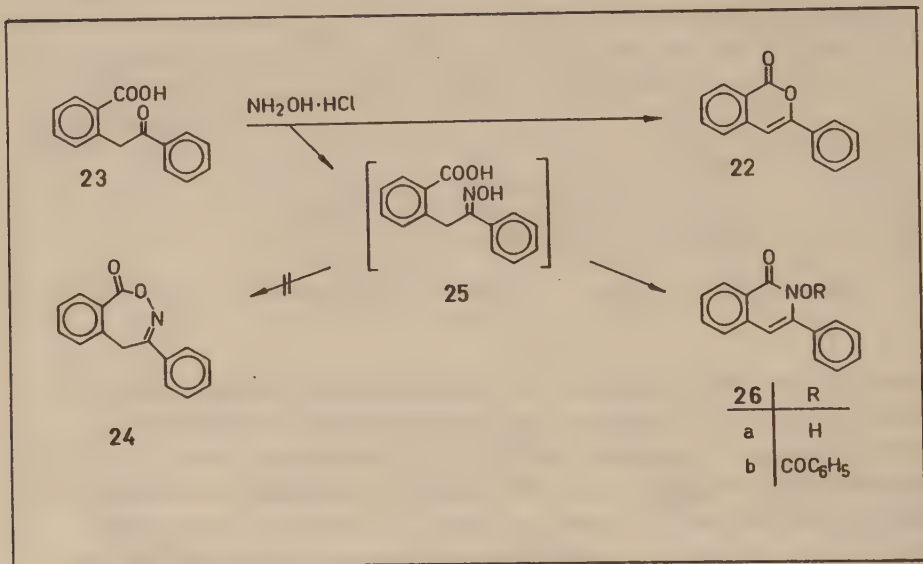
Anders als bei der Umsetzung der α -Desoxybenzoincarbonsäure (14a) führte *Gabriel* die Reaktion der β -Desoxybenzoincarbonsäure (23) mit Hydroxylamin in Ethanol bei 100°C im Bombenrohr durch. Er erhielt eine Verbindung, für die er die Struktur eines Benzoxazepinons 24 angab ⁴⁰⁾. Schon *Moriconi und Creegan* ³⁾ vermuteten, daß es sich bei der von *Gabriels* synthetisierten Verbindung um das N-Hydroxyisochinolon 26a gehandelt hatte. Sie erhielten 26a durch Ringerweiterung aus einem Indanon mit Butylnitrit und fanden den gleichen Schmelzpunkt, wie ihn *Gabriel* für 24 angab. Zur Klärung der Frage, ob nicht eine zufällige Übereinstimmung der Schmelzpunkte von 24 und 26a vorliegt, arbeitete ich die Vorschrift von *Gabriel* nach. Dabei erhielt ich zwei Produkte, das Isocoumarin 22 und die von *Gabriel* beschriebene Verbindung (Schmp. 137°C).

Diese Verbindung gibt eine dunkelrote Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung, wie sie von *Moriconi und Creegan* für 26a beobachtet wurde; auch die spektralen Daten stimmen mit den für 26a beschriebenen überein.

Unter den von *Gabriel* gewählten Bedingungen tritt eine Cyclisierung von 23 zum Lacton 22 in Konkurrenz zur erwarteten Kondensation von Hydroxylamin mit dem Keton unter Bildung des Oxims 25 als Zwischenprodukt und folgender intramolekularer N-Acylierung zum

N-Hydroxyisochinolon **26a**.

Die Trennung der beiden Produkte **22** und **26a** bereitete Schwierigkeiten. Die 5proz. Ausbeute an **26a** ist unbefriedigend.



Mit Benzoylchlorid reagiert **26a** zum O-Benzoylderivat **26b**. Die Benzoylcarbonylbande im IR-Spektrum liegt bei 1760 cm^{-1} , die Lactambande bei 1672 cm^{-1} . Das steht in guter Übereinstimmung mit IR-spektroskopischen Untersuchungen von Moriconi und Creegan ³⁾.

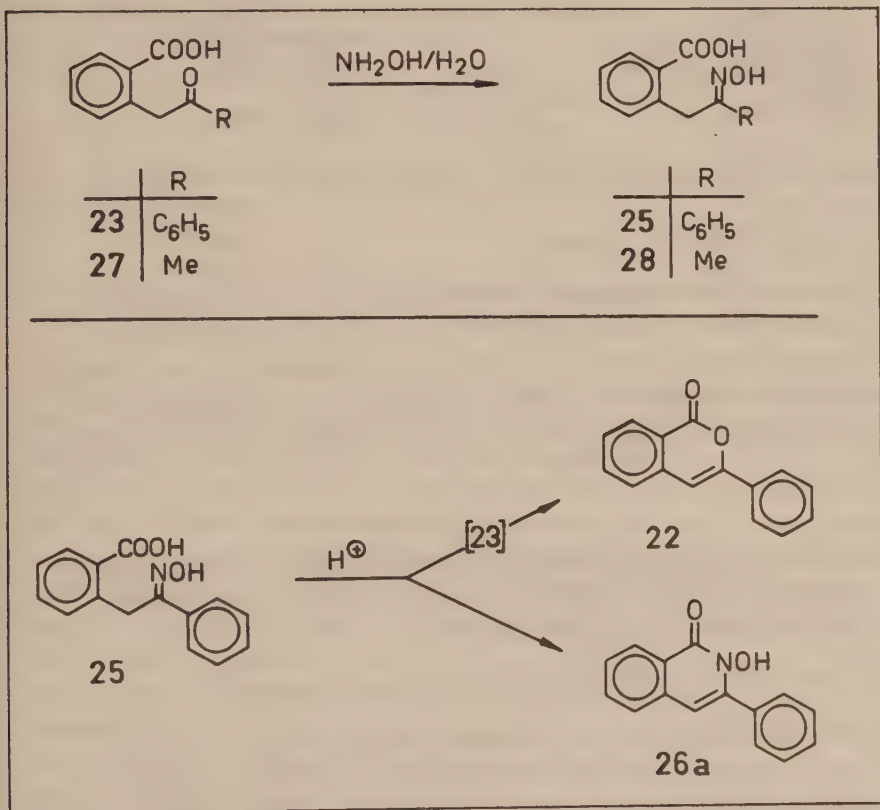
1899 beschrieb Gottlieb ⁴⁾ die Darstellung des Oxims **28** durch Umsetzung der 1,5-Dicarbonylverbindung **27** mit Hydroxylamin in wässriger Lösung.

Unter analogen Bedingungen gelang mir nach Reaktion von **23** mit Hydroxylamin die Isolierung des Oxims **25**. Im IR-Spektrum von **25** fehlt eine Ketonbande; das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molpeak bei $m/z = 255$.

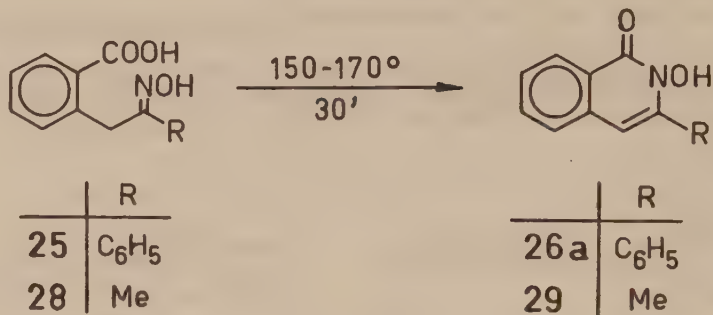
Versuche, das Oxim **25** unter saurer Katalyse (p-Toluolsulfonsäure/Toluol am Wasserabscheider bzw. Salzsäure) zum N-Hydroxyisochinolon **26a** zu cyclisieren, führten zu Gemischen aus **26a**

und **22** , aus denen sich die Hydroxamsäure **26a** nur schwer isolieren läßt.

Unter sauren Bedingungen wird das Oxim **25** partiell zur 1,5-Dicarbonylverbindung **23** hydrolysiert, die zum Isocumarin **22** weiterreagiert.



Die angestrebte Dehydratisierung von **25** zum N-Hydroxy-isochinolon **26a** gelingt jedoch in nahezu quantitativer Ausbeute beim trockenen Erhitzen von **25** auf 170°C. *Gottlieb* ⁴⁾ wie auch *Moriconi* ⁴²⁾ konnten das Oxim **28** in gleicher Weise zur cyclischen Hydroxamsäure **29** cyclisieren.



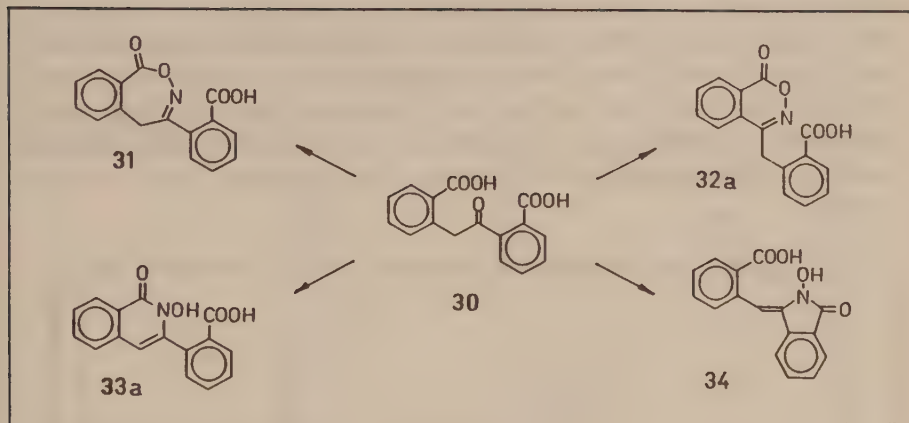
3.2.2. Reaktionen in Methanol

Die β -Desoxybenzoincarbonsäure(23) reagiert mit freiem Hydroxylamin in Methanol in guter Ausbeute (80% d.Th.) zum Oxim 25 . Unter diesen Bedingungen setzt sich das Isocumarin 22 auch nach mehrtägigem Erhitzen unter Rückfluß nur unvollständig um. Das N-Hydroxyisochinolon 26a kann in 10proz. Ausbeute isoliert werden.

3.3. Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazin-5,8-dion und Spirohydroxamsäurederivate über Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ III mit Hydroxylamin

3.3.1. Reaktionen im wässrigen Milieu nach Ephraim ⁴³⁾

Aus Phthalsäureanhydrid und Homophthalsäure stellte Ephraim 1891 die "Desoxybenzoin-o,o'-dicarbonsäure"(30) dar. Durch Umsetzung von 30 mit Hydroxylamin in verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur erhielt er nach Ansäuern ein Produkt, für das er zwei "Oximanhydridstrukturen" in Betracht zog: das Benzoxazepinon 31 und das Benzoxazinon 32a . Die Entstehung cyclischer Hydroxamsäuren 33a und 34 zog er nicht in Erwägung.



Beim Nacharbeiten der Vorschrift erhielt ich ein dc einheitliches, nach Umkristallisieren (Aktivkohle) farbloses Produkt, das keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gibt.

Eine Hydroxamsäurestruktur 33a oder 34 ist also auszuschließen. Die Bildung des Benzoxazepinons 31 könnte aus der 1,5-Dicarbonylteilstruktur der Dicarbonsäure 30 erfolgen. Unter den von Ephraim⁴³⁾ angewandten milden Bedingungen scheint jedoch - nach den oben beschriebenen Umsetzungen der 1,5-Dicarbonylverbindungen 22 und 23 mit Hydroxylamin unter entsprechenden Bedingungen - die Entstehung eines Benzoxazepinons 31 ausgeschlossen.

Bevorzugt sollte hier die Reaktion der 1,4-Dicarbonylteilstruktur der Dicarbonsäure 30 zum Benzoxazinon 32a sein.

Durch die spektralen Daten wird die Struktur 32a belegt: Eine verbreiterte Carbonylbande bei $1710-1685\text{ cm}^{-1}$ im IR-Spektrum könnte zwar auch bei 31 auftreten, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) erscheinen die Methylenprotonen aber als Singulett bei 4,7 ppm, während man für die Methylenprotonen im Siebenring eines Benzoxazepinons 31 in Anlehnung an Werte ähnlicher Siebenring-Heterocyclen eine chemische Verschiebung im Bereich von 4,0 ppm erwarten kann²⁷⁾. Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und der UV-Spektren von 32a mit denen des Benzoxazinons 16 zeigt die enge Struktur-

verwandtschaft. Bei **16** wie bei **32a** liegen Absorptionsmaxima (UV-Spektren in Acetonitril) bei 303 und 291 nm.

Der Unterschied in der chemischen Verschiebung der Signale der Methylenprotonen in den Protonenresonanzspektren von **16** und **32a** erklärt sich durch den Einfluß der o-Carboxylsubstitution. Eine Tieffeldverschiebung um 0,3 ppm durch eine o-Carboxylgruppe wurde auch bei entsprechenden Phthalazinonen beobachtet ²⁷⁾ (Abbildungen 3 und 4).

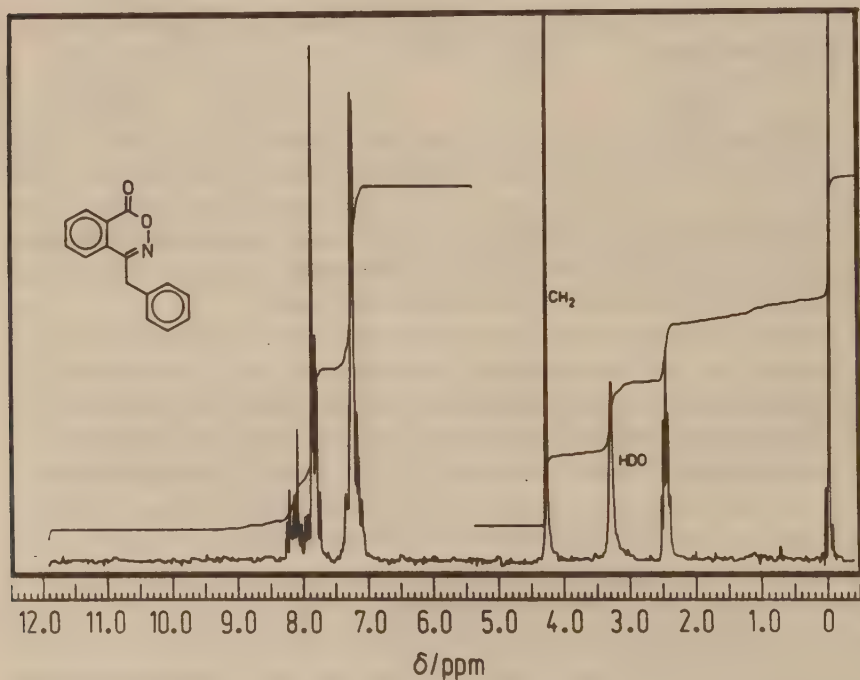


Abb. 3 : 60-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **16** in [D₆]DMSO

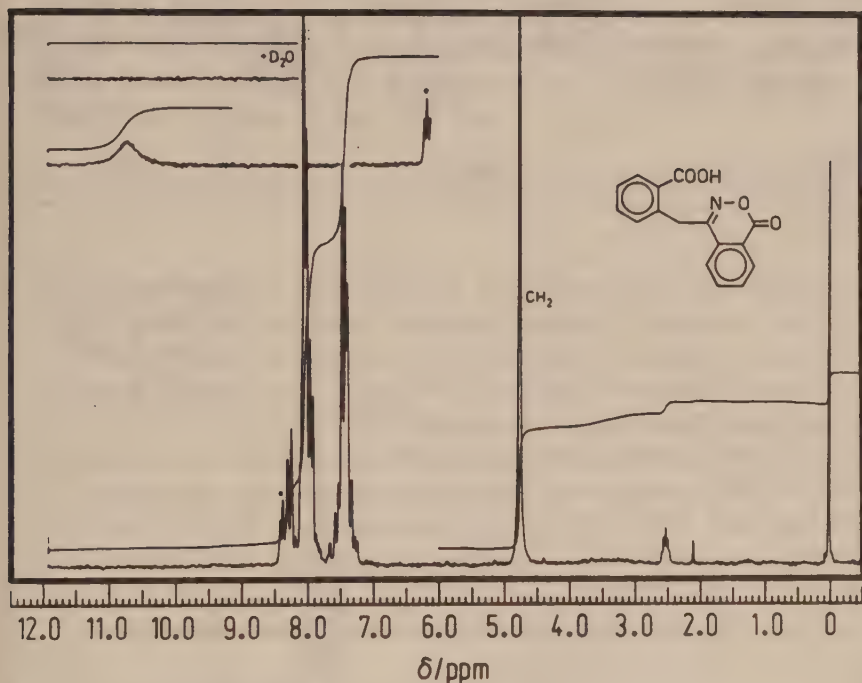
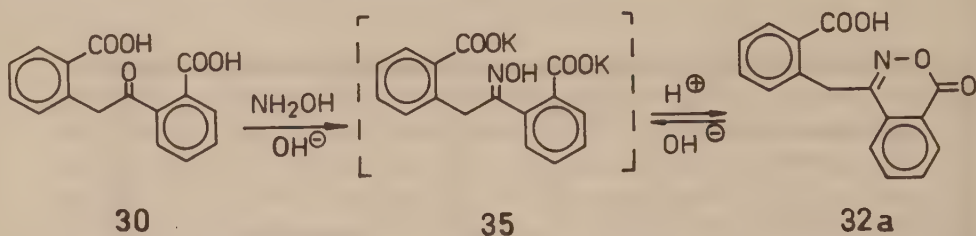


Abb. 4 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **32a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Ich versuchte, die Oxim-Zwischenstufe **35** nach der von *Watanabe et al.* ⁴⁴⁾ zur Synthese des Benzoylbenzoesäureoxims angewandten Methode durch alkalische Hydrolyse des Benzoxazinons **32a** darzustellen. Nach Ansäuern erhielt ich jedoch die Ausgangsverbindung zurück.

Beim Behandeln von **32a** mit ethanolischer KOH fällt das Oxim-dicarboxylat **35** aus, das sich als sehr hygroskopisch erweist. Die Elementaranalyse liefert aus diesem Grund kein befriedigendes Ergebnis. Eine scharfe OH-Bande im IR-Spektrum bei 3500 cm^{-1} neben assoziierten Banden ($3400\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$) belegt die Oximstruktur ebenso, wie im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ein Singulett für die Methylenprotonen bei 4,1 ppm. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung von **35** erfolgt spontan Recyclisierung zum Benzoxazinon **32a**.



Behandeln des Kaliumsalzes **35** mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur liefert zwei farblose Produkte gleicher Molmasse (MS: $m/z = 323$) und Elementarzusammensetzung. Beide Verbindungen zeigen im IR-Spektrum eine intensive Bande bei 1800 cm^{-1} , wie sie für O-acetylierte Hydroxamsäuren charakteristisch ist⁴⁵⁾.

Strukturunterschiede werden durch Banden im Carbonylbereich bei 1730 cm^{-1} (Fünfring-Lactam und Sechsring-Lacton) für das Nebenprodukt bzw. bei $1785\text{--}1770\text{ cm}^{-1}$ (Fünfring-Lacton) und 1700 cm^{-1} (Sechsring-Lactam) für das Hauptprodukt deutlich (Abbildungen 5 und 6).

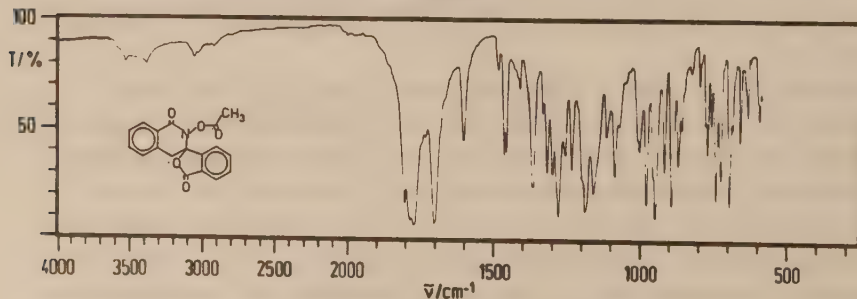
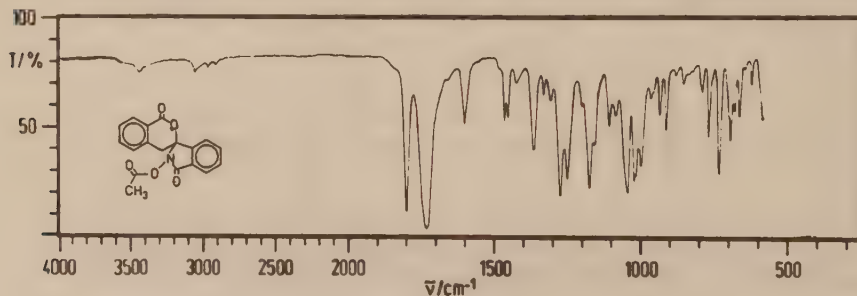


Abb. 5 (oben) : IR-Spektrum von **37b** in KBr

Abb. 6 (unten): IR-Spektrum von **36b** in KBr

Im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) passen AB-Systeme mit Kopplungskonstanten von ca. 17 Hz für zwei Protonen im Bereich von 4,4–3,4 ppm auf Methylengruppen in Sechsringen. Auf Acetylgruppen weisen Singulett für drei Protonen bei 1,6 ppm (Nebenprodukt) und 1,8 ppm (Hauptprodukt, *Abbildung 7*) hin.

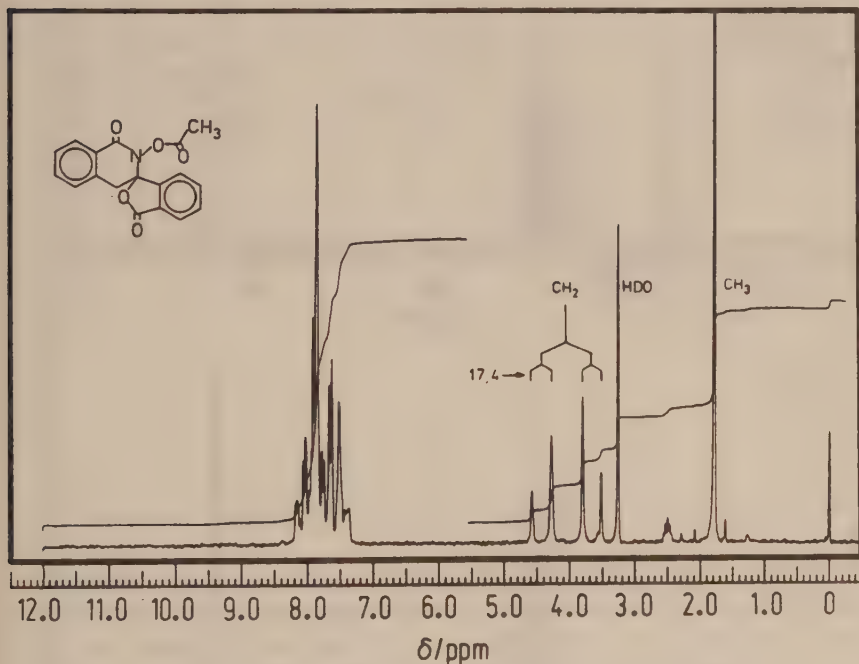


Abb. 7 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **36b** in $[\text{D}_6]$ DMSO

Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen jeweils drei Carbonyl-C-Singulett zwischen 167,5 und 162,5 ppm sowie Singulett bei 92,4 ppm (Nebenprodukt) und 98,4 ppm (Hauptprodukt) für Spiro-C-Atome (*Abbildung 8*) *.

Die spektralen Daten favorisieren also die Spiro-O-acetylhydroxamsäurestrukturen **36b** (Hauptprodukt) und **37b** (Nebenprodukt).

* Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren in $[\text{D}_6]$ DMSO; weitere Daten s. *Tabelle 3* S.69.

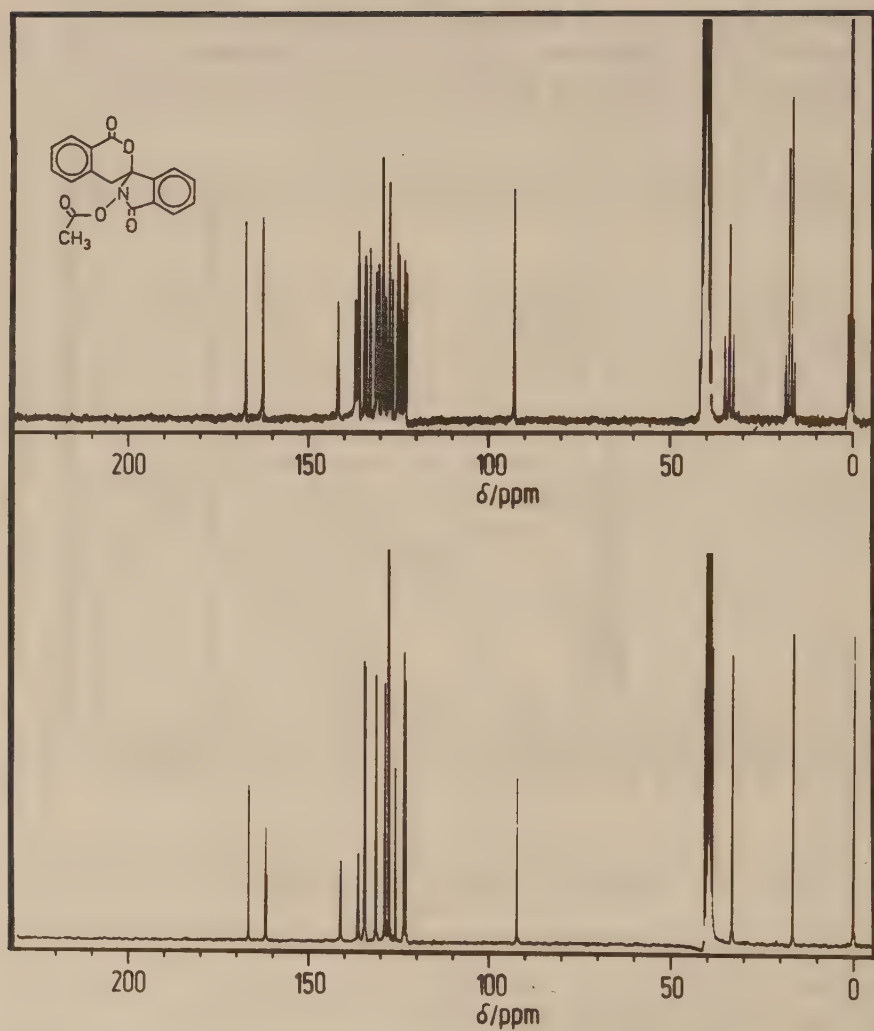
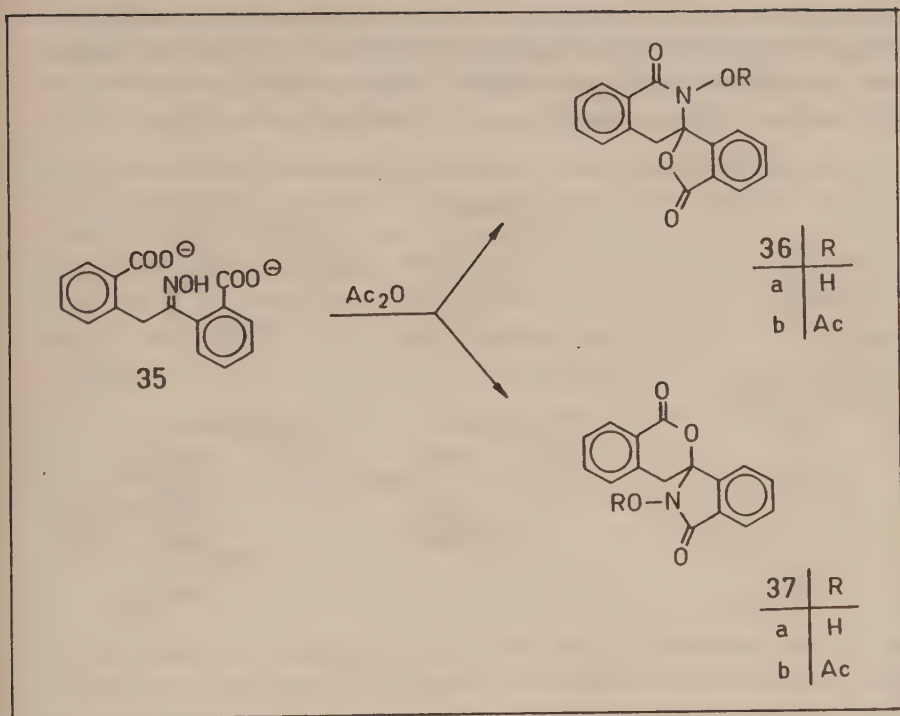


Abb. 8 : 69,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **37b** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance entkoppelt
 unten : breitbandentkoppelt

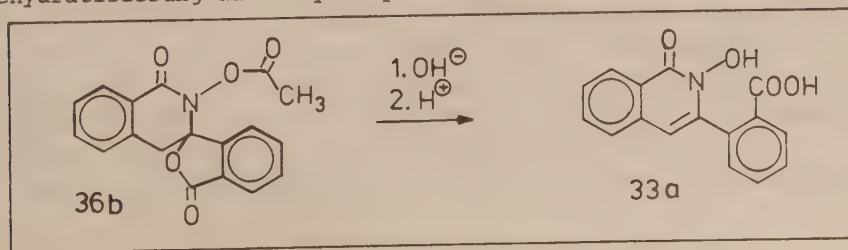


Versuche, die Acetylgruppen in **36b** und **37b** selektiv durch alkalische Hydrolyse abzuspalten, lieferten nicht die erwarteten Hydroxamsäuren **36a** und **37a**. Es entstehen, bedingt durch teilweise weitergehende Hydrolyysereaktionen, Produktgemische.

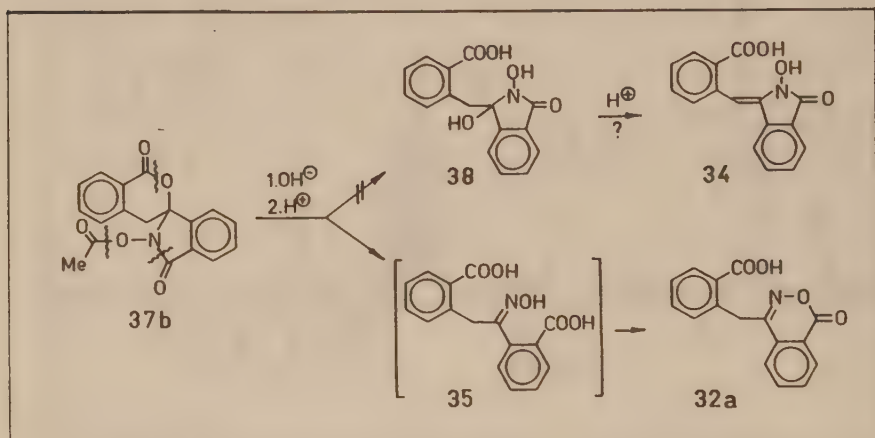
Eine Auftrennung gelang mir nicht.

Durch Erhitzen von **36b** und **37b** in überschüssiger verdünnter Natronlauge gelangte ich nach Ansäuern zu zwei einheitlichen Produkten.

So entsteht aus **36b** nach Desacetylierung, Lactonspaltung und Dehydratisierung das N-Hydroxyisochinolon **33a**.



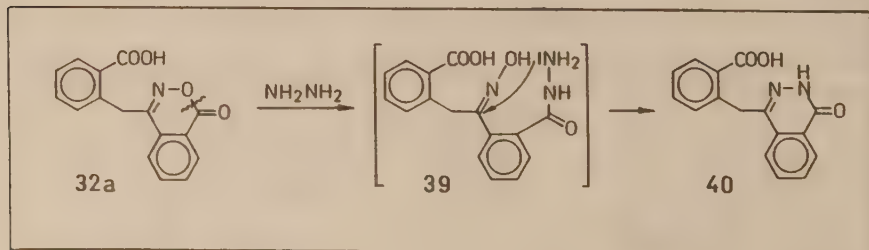
Entsprechend sollte aus **37b** das N-Hydroxyisindolinon **34** bzw. das O,N-Acetal **38** gebildet werden. Ich erhielt jedoch als alleiniges Produkt das Benzoxazinon **32a**. Die Reaktion läuft also unter Lacton- und Lactamspaltung über das Oxim **35** zu **32a**.



Eine weitere Bestätigung der Benzoxazinonstruktur erhoffte ich durch die Umsetzung von **32a** mit Hydrazin zu erhalten. *Baddar et al.*⁴⁶⁾ setzten 4-Phenyl-1H-2,3-benzoxazinon mit Hydrazin um und erhielten 4-Phenyl-phthalazinon.

Durch Hydrazinolyse von **32a** entsteht ebenfalls ein Phthalazinon, das die Struktur **40** besitzt (Vergleich mit einer authentischen Probe²⁷⁾). Dieser Befund stützt somit ebenfalls die Benzoxazinonstruktur des Eduktes **32a**.

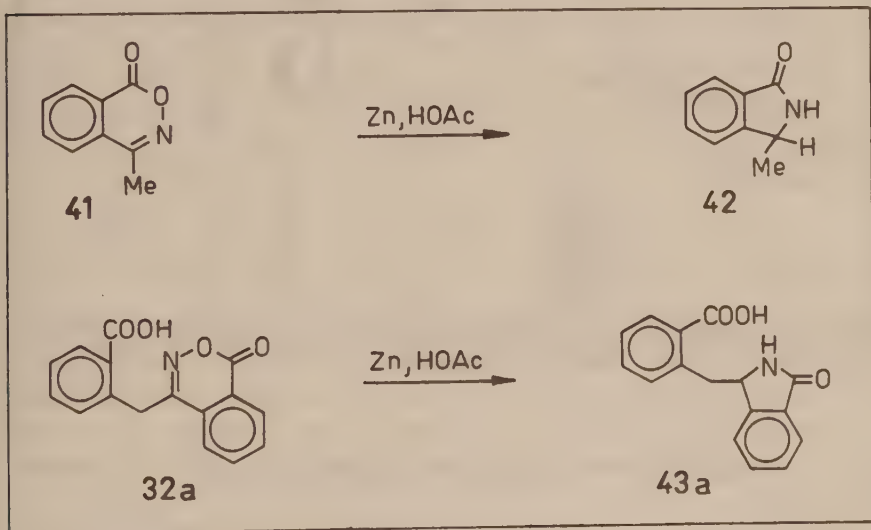
Die Reaktion läuft wahrscheinlich entsprechend dem von *Baddar et al.* angenommenen Mechanismus über das "Oxim-Hydrazid" **39** unter Verdrängung von Hydroxylamin zum Phthalazinon **40**.



Über reduktive N-O-Bindungsspaltungen ist bei 1H-2,3-Benzoxazinonen im Gegensatz zu anderen Heterocyclen mit N-O-Strukturen wenig bekannt³³⁾. Eine Untersuchung der Stabilität der N-O-Bindung im Benzoxazinon **32a** schien mir daher von Interesse.

Rose und Scott⁴⁷⁾ konnten 4-Methyl-1H-2,3-Benzoxazinon(**41**) durch Umsetzung mit Zink in Eisessig unter Ringverengung zu 3-Methylisindolinon(**42**) reduzieren.

Unter analogen Bedingungen reagiert das Benzoxazinon **32a** jedoch nur sehr unvollständig. Es gelang mir, in 2proz. Ausbeute ein farbloses Produkt zu isolieren, dessen spektrale Daten gut mit der Isoindolinonstruktur **43a** vereinbar sind.



Im IR-Spektrum von **43a** erscheint bei 3220 cm^{-1} eine intensive NH-Bande und zwischen 3100 und 2300 cm^{-1} eine assoziierte COOH-Bande.

Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) zeigt zwei austauschbare Protonen bei 13,5 und 8,6 ppm. Das Methinproton und die Methylenprotonen werden als ABX-System registriert. Da die Werte der vicinalen Kopplungskonstanten mit $J_{\text{AX}} = 5,8\text{ Hz}$ und $J_{\text{BX}} = 7,5\text{ Hz}$ in der gleichen Größenordnung liegen, erscheint das Methinproton als

Triplett um 4,9 ppm, statt wie zu erwarten gewesen wäre als Quartett. Den AB-Teil bilden die Methylenprotonen bei $\delta_A = 3,47$ und $\delta_B = 3,28$ ppm. Die geminale Kopplungskonstante J_{AB} beträgt 13 Hz (Abbildung 9).

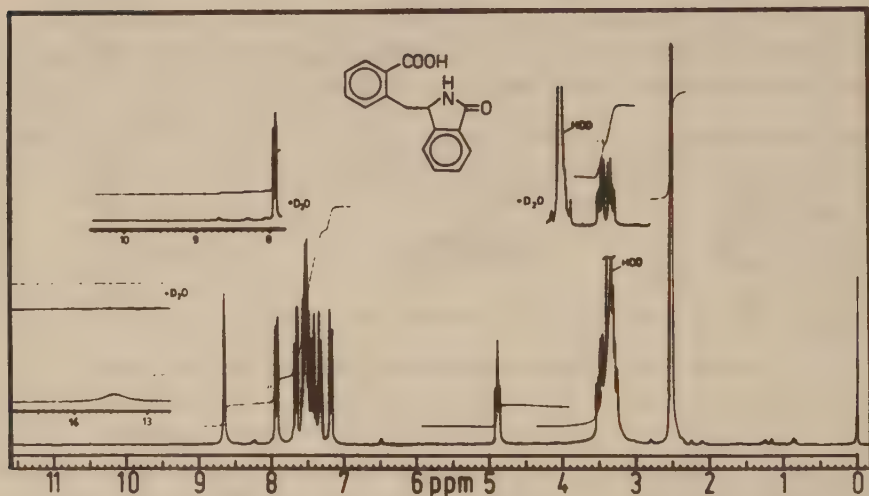
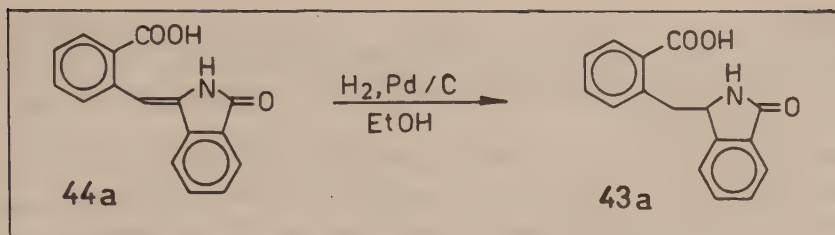


Abb. 9 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **43a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

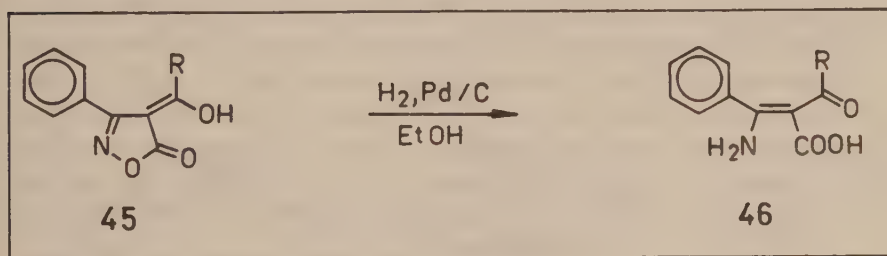
Der Molpeak im Massenspektrum liegt bei $m/z = 267$. Eine Elementaranalyse konnte wegen Substanzmangels nicht durchgeführt werden.

Ich versuchte daher, **43a** durch katalytische Hydrierung aus dem Benzyliden-isoindolinon **44a** ²⁶⁾ darzustellen. Selektive Hydrierungen unter Pd/C-Katalyse sind bekannt ⁴⁸⁾.

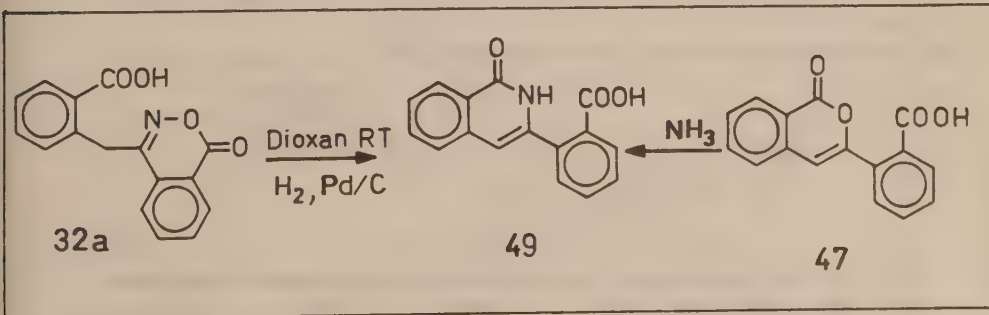
Tatsächlich ist das bei der katalytischen Hydrierung aus **44a** erhaltene Produkt identisch mit dem durch Reduktion aus **32a** gewonnenen Isoindolinon **43a**, wie ein Vergleich der IR-Spektren beider Verbindungen zeigt.



Müller et al.⁴⁹⁾ beschrieben 1973 die Hydrogenolyse der N-O-Bindung in 4-Acyl-isoxazolonen **45** unter Pd/C-Katalyse zu β -Enamino- β' -ketocarbonsäuren **46**.



Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (Dioxan statt Ethanol als Lösungsmittel) entsteht aus **32a** das Isochinolon **49**, das als Produkt der Reaktion des Isocumarins **47** mit Ammoniak bereits bekannt ist (Vergleich mit authentischer Probe²⁶⁾).

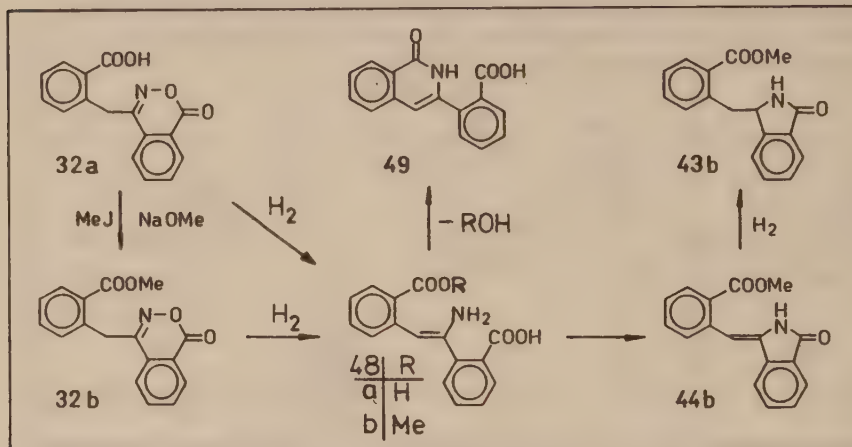


Die Bildung von **49** aus **32a** wird durch Cyclisierung einer nach N-O-Bindungsspaltung auftretenden Enamin-Zwischenstufe **48a** ver-

ständig.

Bei der katalytischen Hydrierung des Methylesters **32b**, den ich durch Methylierung von **32a** darstellen konnte, scheinen mehrere Reaktionswege möglich.

So könnte eine Enamin-Zwischenstufe **48b** einerseits unter Methanolabspaltung zum Isochinolon **49** reagieren. Denkbar ist aber aus **48b** auch die Cyclisierung zum Isoindolinon **44b** und eine weiterführende Hydrierung zu **43b**.



Als Produkt der Reaktion erhielt ich jedoch die Spiroverbindung **50**, deren Struktur durch die spektralen Daten gesichert wird.

So zeigt das IR-Spektrum von **50** im Carbonylbereich Banden bei 1775 cm^{-1} (Fünfring-Lacton) und 1663 cm^{-1} (Sechsring-Lactam) (Abb. 10).

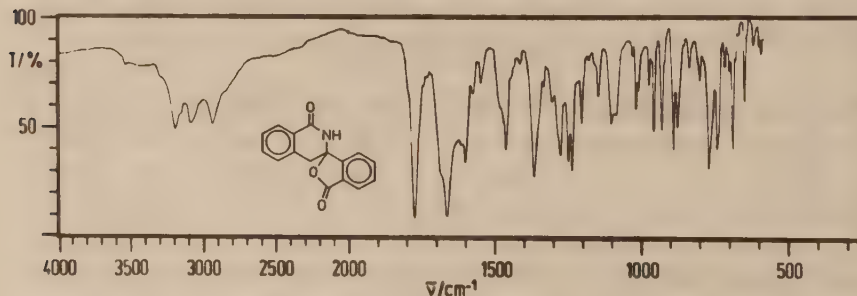
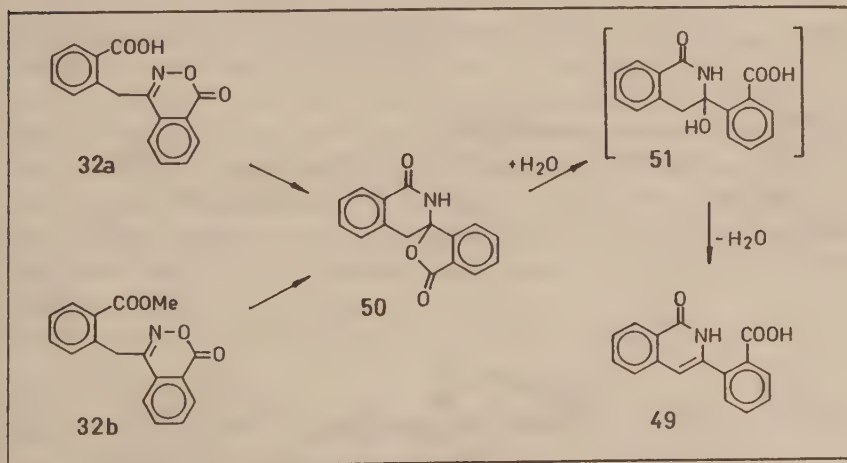


Abb. 10 : IR-Spektrum von **50** in KBr

Im Protonenresonanzspektrum ($[D_6]DMSO$) von **50** tritt bei 9,3 ppm ein mit D_2O austauschbares Proton auf (NH). Ein AB-System mit einer Kopplungskonstante von $J_{AB} = 17$ Hz paßt gut auf eine Methylengruppe in einem Sechsring ($\delta_A = 3,98$ und $\delta_B = 3,28$ ppm). Neben der Spiroverbindung **50** entsteht bei der Aufarbeitung des Ansatzes auch das Isochinolon **49**. Das Diacyl-O,N-acetal **50** ist sehr hydrolyseempfindlich. Umkristallisationsversuche aus wässrigen Alkoholen führten bereits zu **49**. Das Monoacyl-O,N-acetal-Zwischenprodukt **51** konnte ich nicht isolieren.

3,4-Dihydro-3-hydroxyisochinolone sind als besonders säurelabile Verbindungen bekannt⁵⁰⁾. Sie spalten unter Bildung von Isochinolonen leicht Wasser ab.

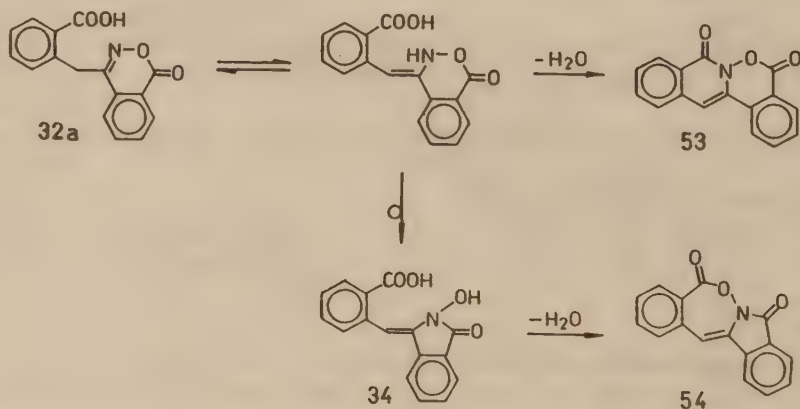
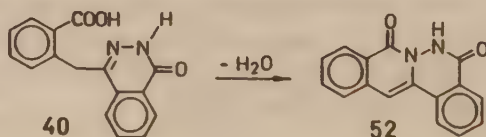
Es bietet sich an, die Entstehung der unterschiedlichen Produkte der katalytischen Hydrierung der Benzoxazinonderivate **32a** und **b** über einen gemeinsamen Reaktionsverlauf zu erklären: Bei beiden Reaktionen sollte nach hydrogenolytischer Spaltung der N-O-Bindung die Spiroverbindung **50** entstehen. Bei der Umsetzung der Säure **32a** wird im Gegensatz zum Ester **32b** Wasser freigesetzt und die Spiroverbindung **50** unter Öffnung des Lactonringes in das Isochinolon **49** überführt.



Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes des Benzoxazinons **32a** beobachtete ich ab 220°C eine Reaktion der Substanz unter Gelbfärbung. Nach Überschreitung der Schmelztemperatur (240°C) erfolgte ab 245°C Rekristallisation zu einer intensiv gelb gefärbten Verbindung, die ich auch durch Erhitzen von **32a** in Acetanhydrid darstellen konnte. Ein ähnliches Verhalten wurde beim Phthalazinon **40** beobachtet ²⁷⁾, das zu einem Isochinophtalazin **52** dehydratisiert werden kann.

Entsprechend könnte aus dem Benzoxazin **32a** unter Wasserabspaltung ein Isochinobenzoxazin **53** gebildet werden.

Nach dem oben beschriebenen Verhalten des 4-Benzyl-1H-2,3-benzoxazinons **16** (s.S.16) schien mir eine thermisch induzierte Ringverengung von **32a** zu **34** und die daraus mögliche Dehydratisierung zu einem Isoindolobenzoxazepin **54** unwahrscheinlich.



Das Massenspektrum der gelben Verbindung zeigt den erwarteten Molpeak bei $m/z = 263$.

Auch im IR-Spektrum (Abbildung 11) sprechen Banden bei 1745 und 1665 cm^{-1} für die Struktur 53. Für 54 sollte die Carbonylbande des Fünfring-Lactams über 1700 cm^{-1} liegen.

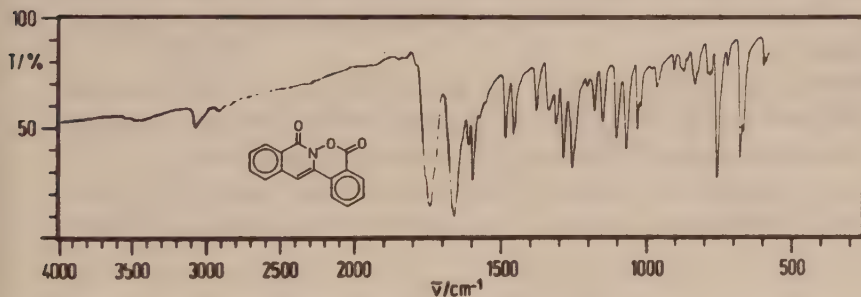
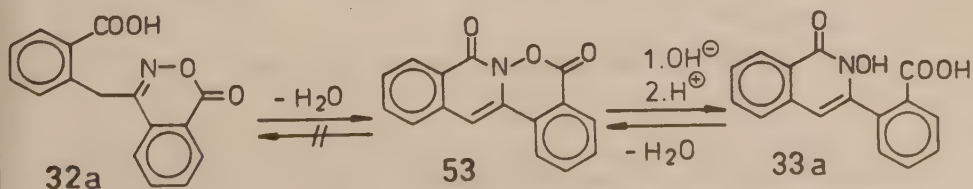


Abb. 11 : IR-Spektrum von 53 in KBr

Das Isochinobenzoxazin 53 wird von wässriger Natronlauge bereits bei Raumtemperatur hydrolysiert. Dabei entsteht eine blaßrosa gefärbte Säure, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 281$ liegt, und die durch Erhitzen in Acetanhydrid zur gelben Ausgangsverbindung dehydratisiert wird.

Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes beobachtete ich im Unterschied zu 32a bereits ab 145°C Recyclisierung zu 53.

Die Verbindung gibt eine dunkelrote Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung, was auf eine N-Hydroxyisochinolonstruktur hinweist³⁾. Das IR-Spektrum mit Banden bei 1685 cm^{-1} (Säure) und 1635 cm^{-1} (N-Hydroxyisochinolon) sowie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6] = \text{DMSO}$) mit Signalen für ein "peri-H" bei 8,3 ppm und das Isochinolon-H-4 bei 6,6 ppm stehen im Einklang mit der Hydroxamsäurestruktur 33a.



Die leichte Spaltbarkeit der O-Acylbindung in **53** kann nicht überraschen. Acylhydroxamsäuren sind als Acylgruppenüberträger bekannt ⁵¹⁾.

Bei der Umsetzung von **53** mit Hydrazin in Ethanol bzw. mit Benzylamin in Dioxan entstehen schon nach kurzem Erhitzen das Benzoesäurehydrazid **55** bzw. das Benzoesäurebenzylamid **56** in guten Ausbeuten *.

Im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) von **56** (Abbildung 12) fehlt gegenüber **33a** ein austauschbares Säureproton. Das mit Trifluoressigsäure austauschbare NH koppelt mit den Methylenprotonen ($J = 5,8$ Hz) und erscheint als Triplett bei 8,8 ppm. Das Dublett für die Methylenprotonen bei 4,35 ppm wird nach H/D-Austausch zum Singulett.

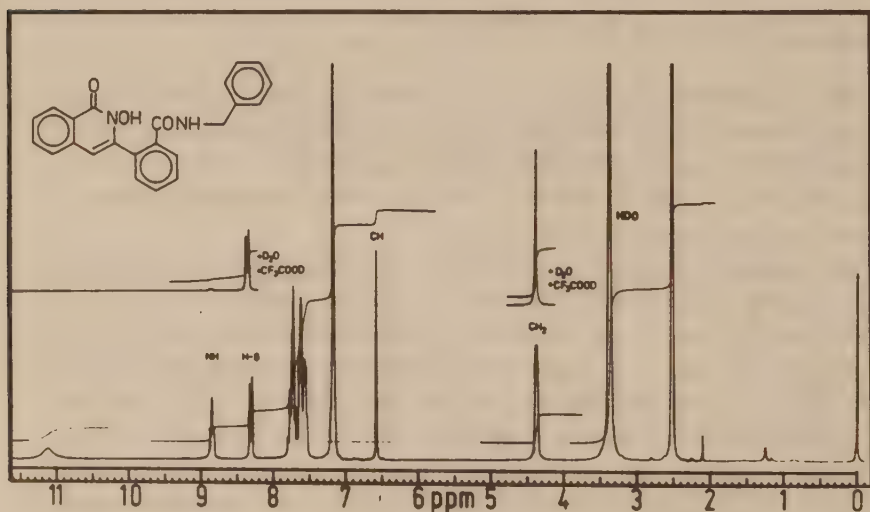
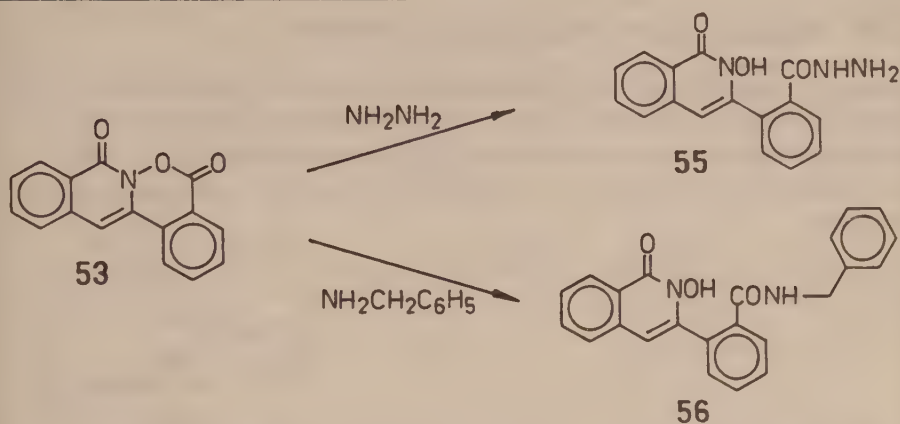


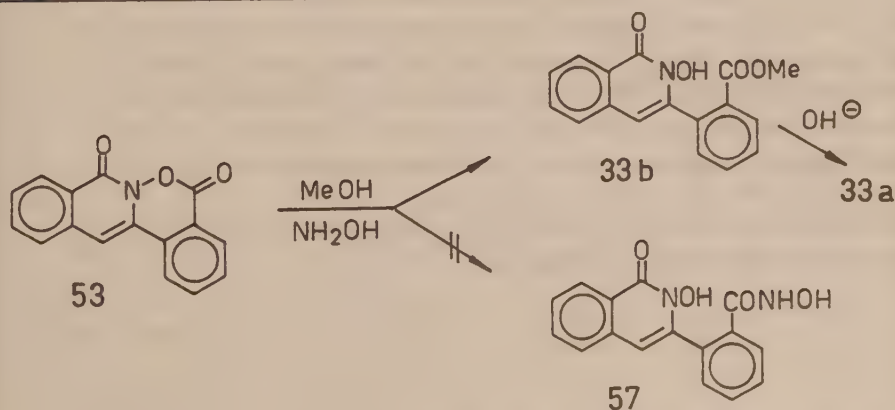
Abb. 12 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **56** in $[\text{D}_6]$ DMSO

* spektrale Daten für **55** und **56** s. Tabelle 1 S. 39



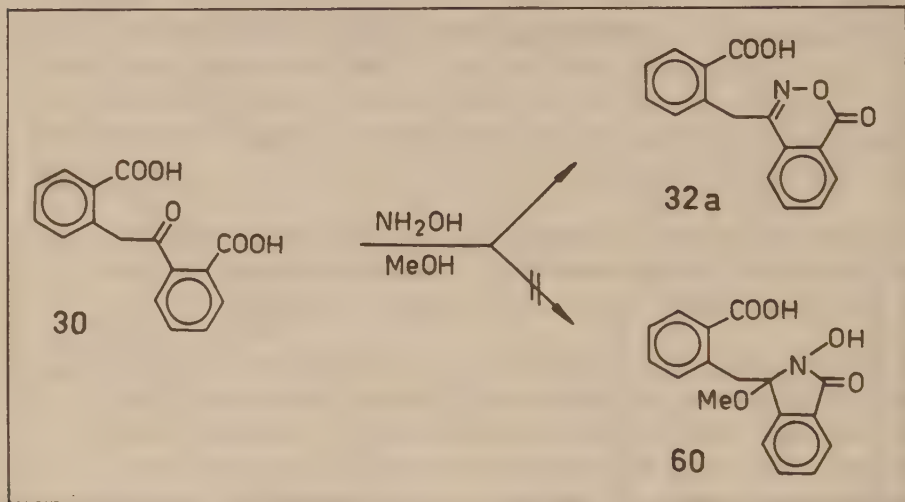
Die Reaktion von **53** mit Hydroxylamin in Methanol führt nicht zur erwarteten Dihydroxamsäure **57**. Bevorzugt greift Methanol an der O-Acylbindung an unter Bildung des Esters **33b**.

In einem unabhängigen Experiment läßt sich zeigen, daß sich eine Suspension von **53** in Methanol bereits nach kurzem Erwärmen entfärbt. Als Produkt entsteht in 85proz. Ausbeute der Methyl ester **33b**, der von wässriger Natronlauge zur Säure **33a** hydrolysiert wird.



3.3.2. Umsetzungen mit Hydroxylamin in Methanol

3.3.2.1. Umsetzungen der Dicarbonsäure **30** mit freiem Hydroxylamin in Methanol liefern sowohl in der Siedehitze als auch bei Raumtemperatur als einziges Produkt das Benzoxazinon **32a**. Die Entstehung eines N-Hydroxyisindolinons **60** konnte ich nicht beobachten.

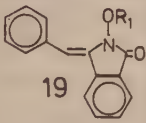
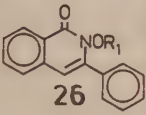
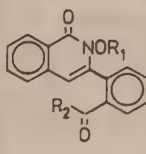
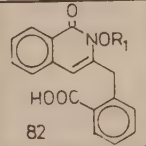


3.3.2.2. Bei der Reaktion des Isocumarins **47** mit freiem Hydroxylamin in Methanol erhielt ich den Methylester des N-Hydroxyisochinolons **33b**, bei Aufarbeitung des Ansatzes mit Ethanol den Ethylester **33c**.

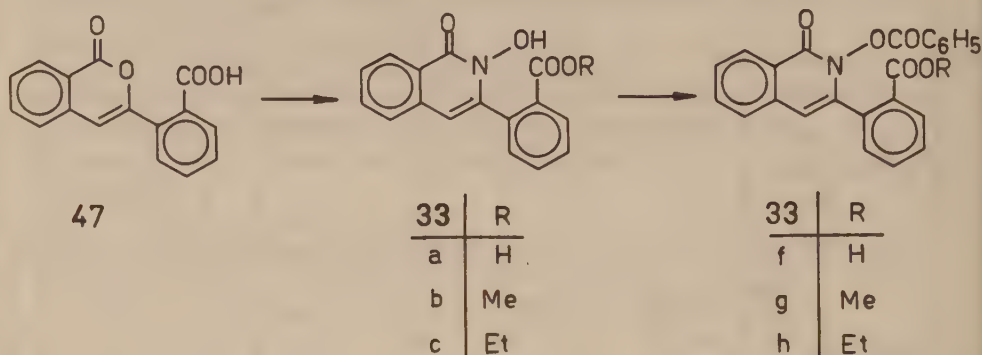
Die N-Hydroxygruppe in **33a-c** läßt sich durch Umsetzung mit Benzoylchlorid zu **33f-h** benzoylieren.

Durch Erhitzen der Ester **33b,c** in Acetanhydrid sind die O-Acetylderivate **33d,e** zugänglich.

Tab. 1 :

		R ₁	R ₂	IR-Spektrum (cm ⁻¹) KBr			¹ H-NMR, δ (ppm)			
				CON	OCOR	COOR	LM	H-8	CH	NOH
 19	a	H		1685* (1645)			DMSO		6,8	10,8
	b	COPh		1725	1770		DMSO		6,8	
 26	a	H		1638			DMSO	8,2	6,6	10,9
	b	COPh		1672	1760		DMSO	8,3	6,9	
 33	a	H	OH	1635		1685	DMSO	8,2	6,5	10,9
	f	COPh	OH	1665	1770	1710	DMSO	8,3	6,8	
	b	H	OCH ₃	1635		1718	DMSO	8,3	6,6	11,0
	d	Ac	OCH ₃	1665	1800	1720	DMSO	8,3	6,7	
	g	COPh	OCH ₃	1670	1770	1718	DMSO	8,3	6,8	
55		H	NHNH ₂	1630		1668	DMSO	8,3	6,6	Mischp.
56		H	NHCH ₂ Ph	1625		1625	DMSO	8,3	6,5	11,1
 82		H		1640		1690	DMSO	8,2	6,0	11,1

* Lit.³⁷⁾: 1685 cm⁻¹



Zur Erklärung der Bildung der Ester 33b bzw. 33c kann die Reaktion des Isocumarins 47 mit Hydrazin zum Vergleich herangezogen werden. Dabei wird über ein O,N-Acetal das sehr hydrolysestabile Isochinoxalazin 52 gebildet²⁷⁾.

Bei Annahme eines entsprechenden Reaktionsverlaufes ist die Entstehung der Ester 33b und c durch Alkoholyse des als Zwischenprodukt auftretenden Isochinobenzoxazins 53 denkbar. Eine dc Kontrolle der Reaktion zeigt die Anwesenheit von 53.

Auch eine Veresterung der Säure 33a durch Autokatalyse erscheint möglich.

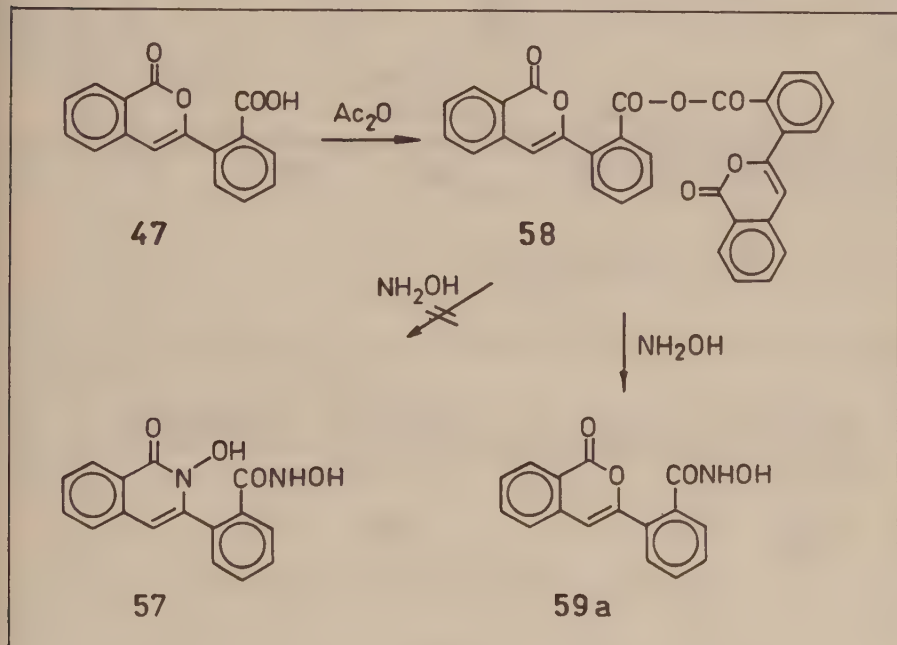
Bei der Reaktion von 47 mit Hydroxylamin fällt auch die mit 56% d.Th. im Vergleich zur entsprechenden Umsetzung des Isocumarins 22 hohe Ausbeute an N-Hydroxyisochinolone auf. Die nur bei der Reaktion des Isocumarins 47 mögliche Entstehung einer tetracyclischen Zwischenstufe könnte den Reaktivitätsunterschied der Lactonstrukturen 22 und 47 verständlich machen.

Dafür spricht auch die Umsetzung des Anhydrids 58 mit Hydroxylamin. 58 läßt sich durch Erhitzen von 47 in Acetanhydrid darstellen.

Auch bei Umsetzung von 58 mit Hydroxylamin im Überschuß erhielt ich nur das Benzhydroxamsäurederivat 59a, nicht aber die Dihydroxamsäure 57.

Nach dreitägiger Reaktionszeit konnte ich zwar dc die Entstehung einer weiteren Hydroxamsäure nachweisen (Tüpfeln mit Eisen(III)-

chlorid-Lösung: dunkelrot), isolieren ließ sich jedoch nur 59a . Die Entstehung einer tetracyclischen Zwischenstufe ist aus der Benzhydroxamsäure 59a nicht wahrscheinlich. Das könnte auch hier eine Erklärung für die unterschiedliche Reaktivität der Lacton=strukturen in 47 und 59a liefern.



IR- und ^1H -NMR-Spektren (KBr bzw. $[\text{D}_6]$ DMSO) von 59a zeigen die für Benzhydroxamsäuren ($3390\text{ cm}^{-1}(\text{OH})$, $3210\text{ cm}^{-1}(\text{NH})$, 1640 cm^{-1} (Lactam)) und Isocumarinderivate (1710 cm^{-1} (Lacton), H-4 bei $\delta_{(\text{ppm})} = 6,5$) zu erwartenden Daten ⁵²).

Durch Umsetzung mit Acetanhydrid können Hydroxamsäuren O-acetyliert werden ⁵³). Aus 59a entsteht so das O-Acetylderivat 59b . Die Acetylcarbonylbande im IR-Spektrum von 59b (Abbildung 13) liegt bei 1785 cm^{-1} und damit um 15 cm^{-1} bei tieferer Wellenzahl als bei den N-Acetoxyisochinolonen 33d und 36b . Auch im Protonenresonanzspektrum von 59b fällt gegenüber den Werten von 33d

und **36b** eine Tieffeldverschiebung des Singulett der Acetylprotonen ($\delta = 2,2$ ppm) um 0,2 bzw. 0,4 ppm auf.

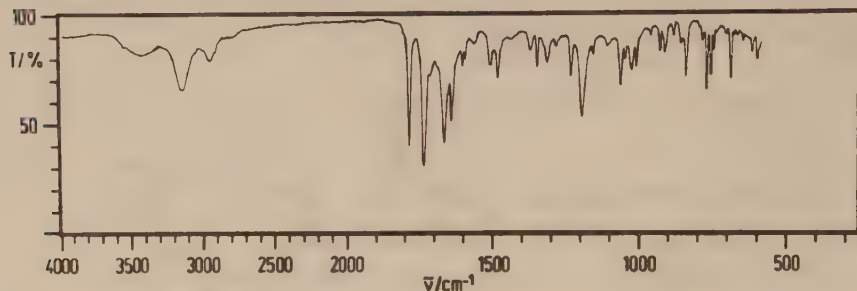
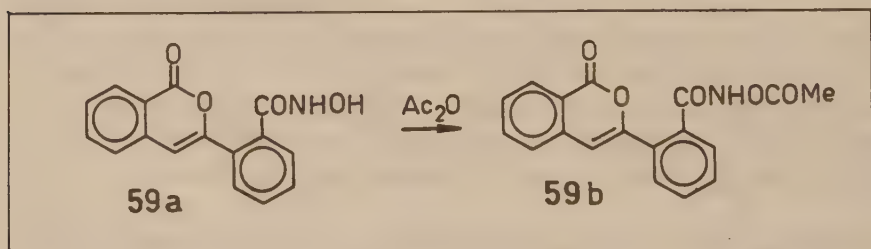


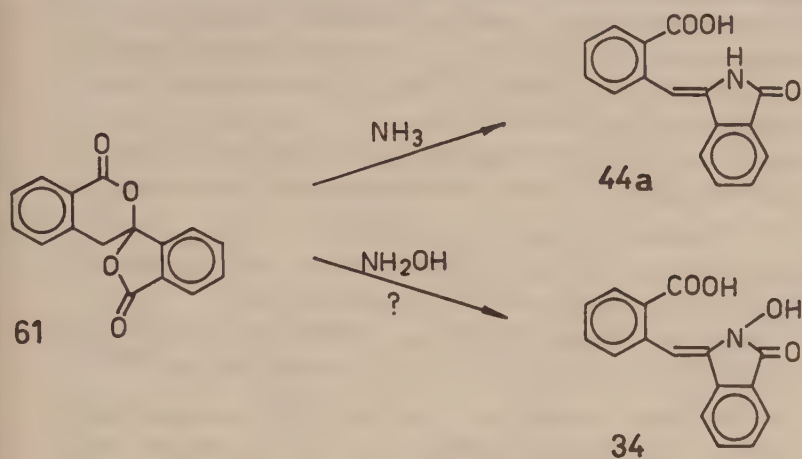
Abb. 13 : IR-Spektrum von **59b** in KBr



3.3.2.3. Bei der Reaktion des aus der Dicarbonsäure **30** leicht zugänglichen Spirodilactons **61** ²⁶⁾ mit Hydroxylamin sollte das Fünfring-Lacton bevorzugt angegriffen werden (Weg A) .

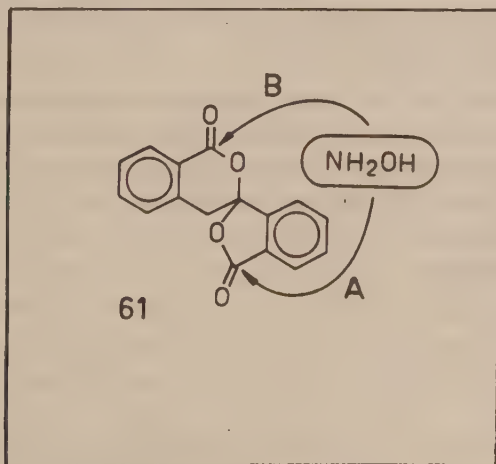
Die Umsetzung von **61** mit Ammoniak ist bekannt ²⁶⁾ und liefert das Isoindolinon **44a** . Der nucleophile Angriff erfolgt dabei also am Fünfring-Carbonyl.

Demzufolge erwartete ich als Reaktionsprodukt aus **61** mit Hydroxylamin das N-Hydroxyisoindolinon **34** .



Wie ein DC des Reaktionsgemisches zeigt, entstehen bei der Umsetzung jedoch drei Produkte.

Ich zog also auch die Möglichkeit eines nucleophilen Angriffs des Hydroxylamins am Isocumarinteil des Spirodilactons **61** in Betracht (Weg B) .



Für die nach Weg A oder Weg B denkbaren Reaktionsprodukte können verschiedene tautomere Formen formuliert werden. Daraus sind jeweils Folgereaktionen möglich, die zu heterocyclischen Verbindungen wie Isoindolinonen, Isochinolonen, 1H-2,3-Benzoxazinonen sowie zu Spiroheterocyclen führen können.

Ebenfalls vorstellbar wäre die Reaktion einer intermediär entstandenen Ketonstruktur mit noch nicht umgesetztem Hydroxylamin.

Nach Jencks^{34,35)} erfolgt primär der Angriff des Hydroxylamins = sauerstoffes am Carbonyl-C. Reaktionen aus einer O-Acylhydroxylaminzwischenstufe sind also ebenfalls zu diskutieren.

Schließlich müssen bei Hydroxylamin- bzw. Hydroxamsäurederivaten mögliche Umlagerungsreaktionen in Betracht gezogen werden^{54,55)}.

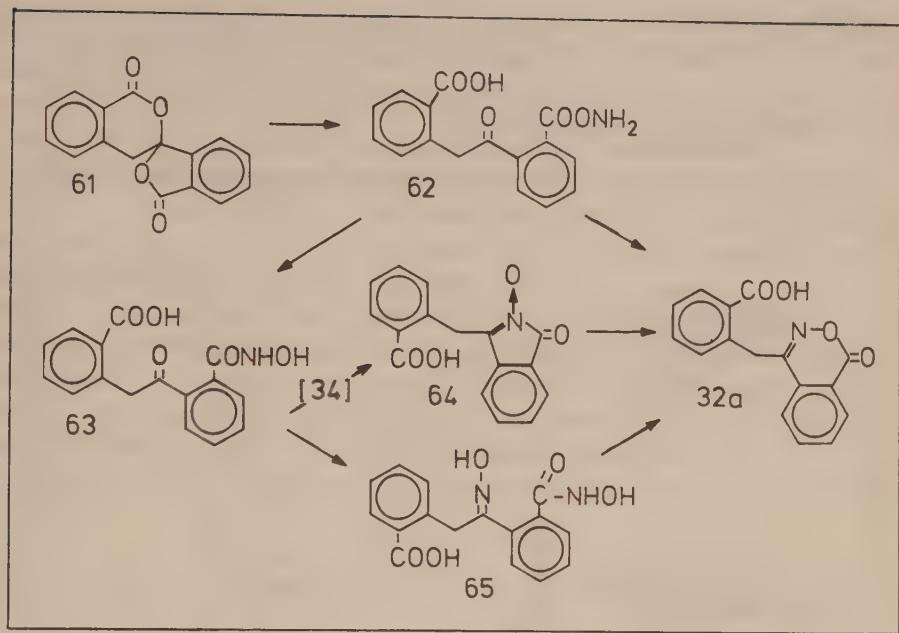
Schon durch den Vergleich lassen sich zwei der drei Produkte wahrscheinlich machen: das Benzoxazinon **32a** und das Isochinolon **33a**.

Als Hauptprodukt kristallisiert das Benzoxazinon **32a** aus dem Ansatz aus.

Für die Entstehung von **32a** bei der Reaktion des Spirodilactons **61** mit Hydroxylamin lassen sich mehrere Mechanismen diskutieren: Ein nucleophiler Angriff des Hydroxylamins am Fünfring-Lacton von **61** könnte unter Ringöffnung über das O-Acylhydroxylaminderivat **62** zur Benzhydroxamsäure **63** führen, die zum N-Hydroxyisoindolinon **34** dehydratisiert werden kann. Die tautomere Form von **34** ist das Acylnitron **64**, das sich unter Ringweiterung zum Benzoxazinon **32a** umlagern kann⁵⁶⁾.

An **63** könnte andererseits ein zweites Molekül Hydroxylamin angreifen unter Ausbildung einer "Oxim-Hydroxamsäure" **65**. Abspaltung von Hydroxylamin unter intramolekularer Acylierung des Oxims liefert daraus das Benzoxazinon **32a**.

Auch die Cyclisierung der O-Acylhydroxylaminzwischenstufe **62** zu **32a** erscheint denkbar.



Nach Umsetzung des Spirodilactons **61** mit Hydroxylamin in der Siedehitze gelang es mir nicht, das dc nachgewiesene dritte Produkt aus dem Ansatz zu isolieren.

Bei Durchführung der Reaktion unter milden Bedingungen konnte ich die Verbindung durch fraktionierte Kristallisation in 15proz. Ausbeute dc rein gewinnen.

Das IR-Spektrum zeigt eine breite OH-Valenzbande im Bereich von $3200\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ sowie eine breite Carbonylbande bei $1690\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$. Eine für Isochinolone zu erwartende Carbonylbande bei ca. 1640 cm^{-1} fehlt.

Die Eisen(III)-Reaktion der Verbindung gibt einen Hinweis auf eine N-Hydroxyisindolinonstruktur. Es tritt, wie bei den N-Hydroxyisindolinonen **18** und **19a** eine violette Farbreaktion auf, während die N-Hydroxyisochinolone **26a** und **33a-c** eine dunkelrote Färbung geben.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) (Abbildung 14) zeigt zwei austausch-

bare Protonen bei 11,0 (NH) und 10,2 ppm (OH), sowie ein AB-System bei $\delta_A = 3,95$ und $\delta_B = 2,85$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J_{AB} = 13\text{Hz}$. Die Größe der Kopplungskonstante stimmt gut mit dem bei 18 beobachteten Wert überein.

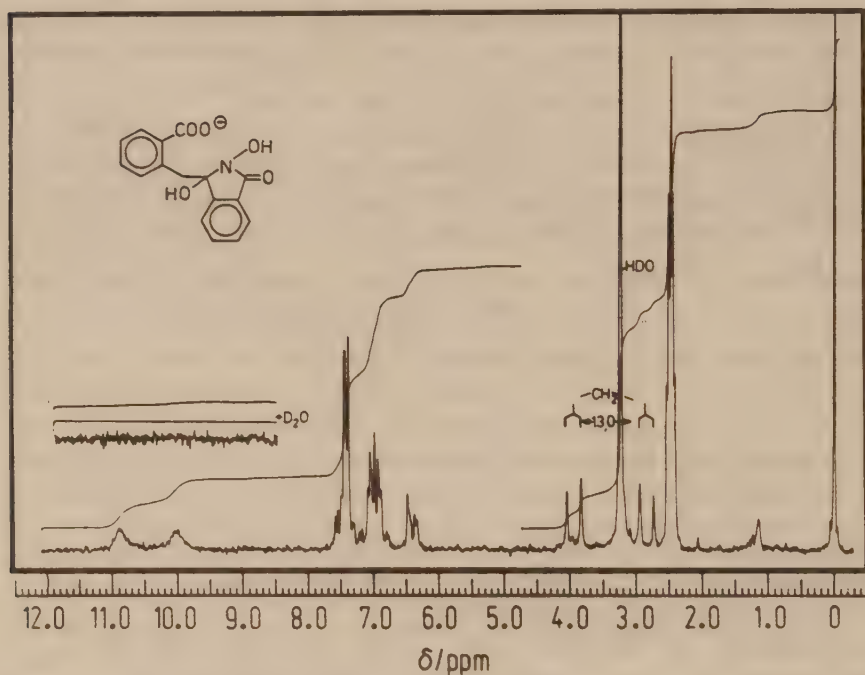


Abb. 14 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 66 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Auch ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten mit denen von 18 zeigt die große strukturelle Ähnlichkeit. Ein Singulett bei 90,5 ppm paßt gut auf das quartäre C-Atom einer O,N-Acetalstruktur*.

Die leichte Löslichkeit in Wasser legt die Annahme eines Salzes 66 nahe.

Die Substanz läßt sich nicht analysenrein darstellen.

Aus Dimethylformamid/Ether erhielt ich Plättchen, die jedoch, bedingt durch den Einschluß von Lösungsmittel, keine zufriedenstellende Elementaranalyse ergaben.

* ^{13}C -NMR-Daten von 66 s. Tabelle 4 S.71

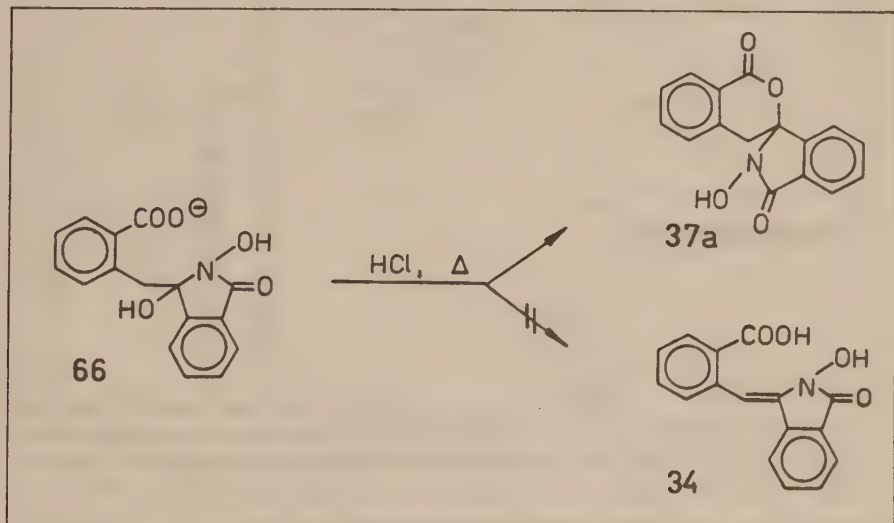
Ansäuern einer wässrigen Lösung von **66** liefert ein Gemisch mehrerer Hydroxamsäuren (Eisen(III)-Reaktion : violett). Eine Auftrennung gelang mir nicht.

Behandeln des Salzes **66** mit verd. Salzsäure in der Siedehitze führt nach sorgfältiger Reinigung zu einem Produkt der Summenformel

$C_{16}H_{11}NO_4$ (Molmasse (ms) : $m/z = 281$).

Demnach ist für das Reaktionsprodukt die Struktur **34** bzw. **37a** zu erwarten (violette Eisen(III)-Reaktion; Carbonylbanden im IR-Spektrum bei 1725 und 1705 cm^{-1}).

Während die IR-Daten keine eindeutige Unterscheidung zulassen, ist das Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) nur mit Struktur **37a** vereinbar. Es zeigt ein AB-System für Methylenprotonen bei $\delta_A = 3,95$ und $\delta_B = 3,58\text{ ppm}$ mit $J_{AB} = 16,8\text{ Hz}$. Durch Behandeln mit Acetanhydrid entsteht aus **37a** die O-Acetylhydroxamsäure **37b**.



Analog zur Darstellung des Isochinobenzoxazins **53** aus dem N-Hydroxyisochinolone **33a** sollte das Isoindolobenzoxazepin **54** aus dem N-Hydroxyisindolinon **66** darstellbar sein.

Erhitzen von **66** in Acetanhydrid führt jedoch nicht zu **54**, sondern zur Spiro-O-acetylhydroxamsäure **37b**.

Beim trockenen Erhitzen von **66** entsteht ein braunes Produktgemisch, aus dem über 300°C eine blaßgelbe Verbindung sublimiert, deren Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/z = 263$ auf

das Isoindolobenzoxazepin **54** bzw. eine isomere Struktur hinweist. Das IR-Spektrum (*Abbildung 16*) zeigt eine verbreiterte Bande bei 3200 cm^{-1} und Carbonylbanden bei 1775 und 1705 cm^{-1} , das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) (*Abbildung 15*) neben einem Multiplett von 8,7-7,6 ppm ein austauschbares Proton als verbreitertes Singulett bei 11,0 ppm bei einem Intensitätsverhältnis von 8 : 1. Die Struktur **54** ist also auszuschließen.

Als mögliche Alternativstrukturen zog ich das Isoindolinon **68** und das Indolinon **67** in Erwägung.

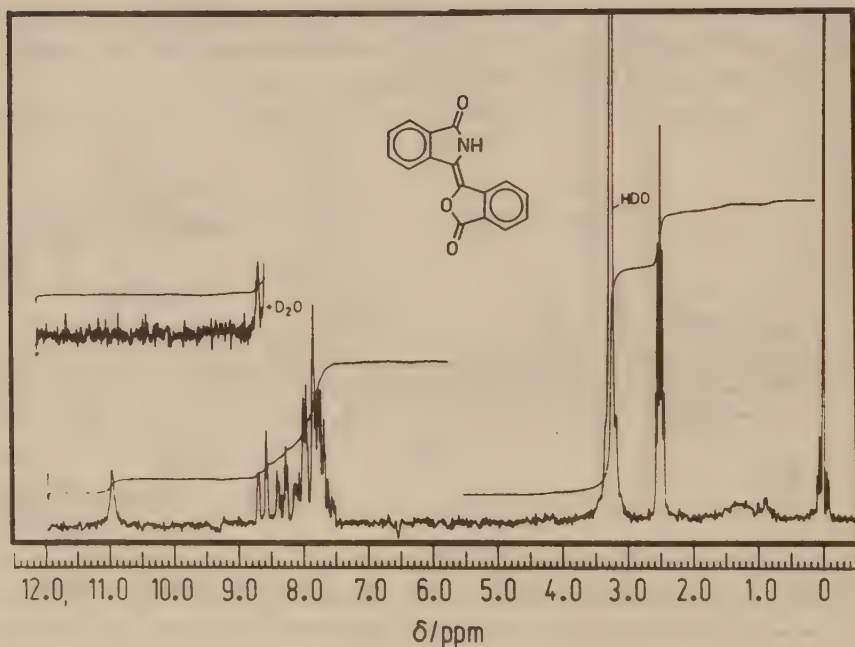


Abb. 15 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **68** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

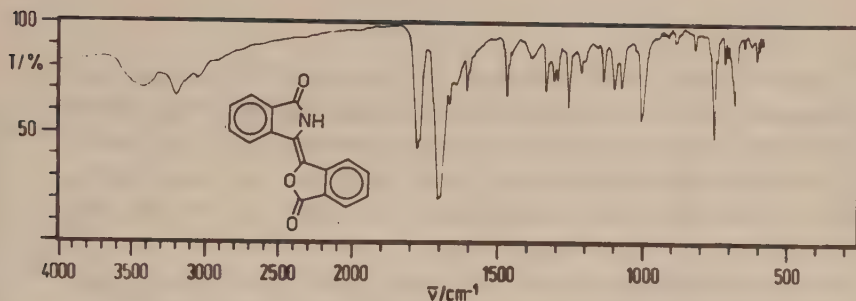
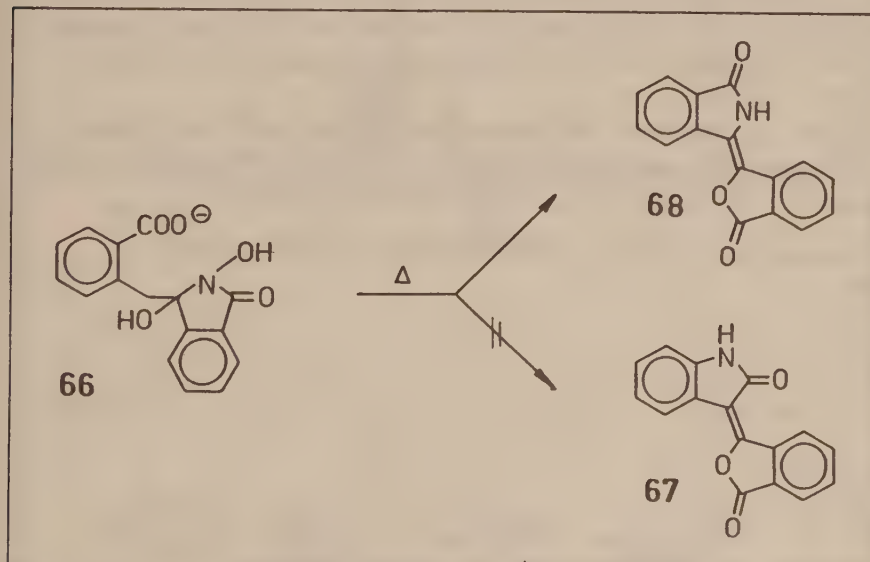


Abb. 16 : IR-Spektrum von 68 in KBr



Als Gegensynthese für **68** boten sich Kondensationsreaktionen von Phthalsäureanhydrid und Phthalimidin bzw. von Phthalid und Phthalimid, für **67** von Phthalsäureanhydrid und Indolinon an. Die Reaktionen wurden bei 190–220°C unter Natriumacetatkatalyse durchgeführt.

Die Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit Indolinon führt zu einer rotorangen Verbindung, deren Molpeak im Massenspektrum

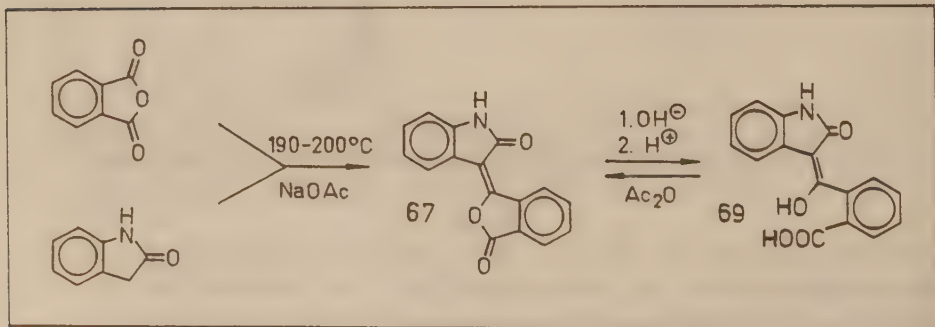
bei $m/z = 263$ liegt.

Mit einer breiten Bande zwischen 3200 und 2900 cm^{-1} sowie Car-bonylbanden bei 1790 und 1690 cm^{-1} paßt das IR-Spektrum auf die Struktur **67**, die auch im Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) durch ein austauschbares Proton bei $10,94\text{ ppm}$ (s) sowie Multipletts für aromatische Protonen bei $9,48$ (1H), $8,16$ - $7,82$ (4H) und $7,45$ - $6,81$ (3H) ppm belegt wird.

Im ^{13}C -Kernresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) (Abbildung 17) werden acht C-Atome als Singulett im "off-resonance" registriert. Dabei handelt es sich neben den vier aromatischen quartären Kohlenstoffen um die beiden Carbonyl-C-Atome bei $167,9\text{ ppm}$ (Lactam) und $165,3$ (Lacton) sowie die C-Atome der stilbenartigen Doppelbindung.

Von 5proz. Natronlauge wird das Fünfring-Lacton **67** zur Säure **69** hydrolysiert, deren Enolstruktur durch die intensive Blaufärbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung belegt wird.

Kurzes Erhitzen von **69** in Acetanhydrid führt zum Lacton **67** zurück.



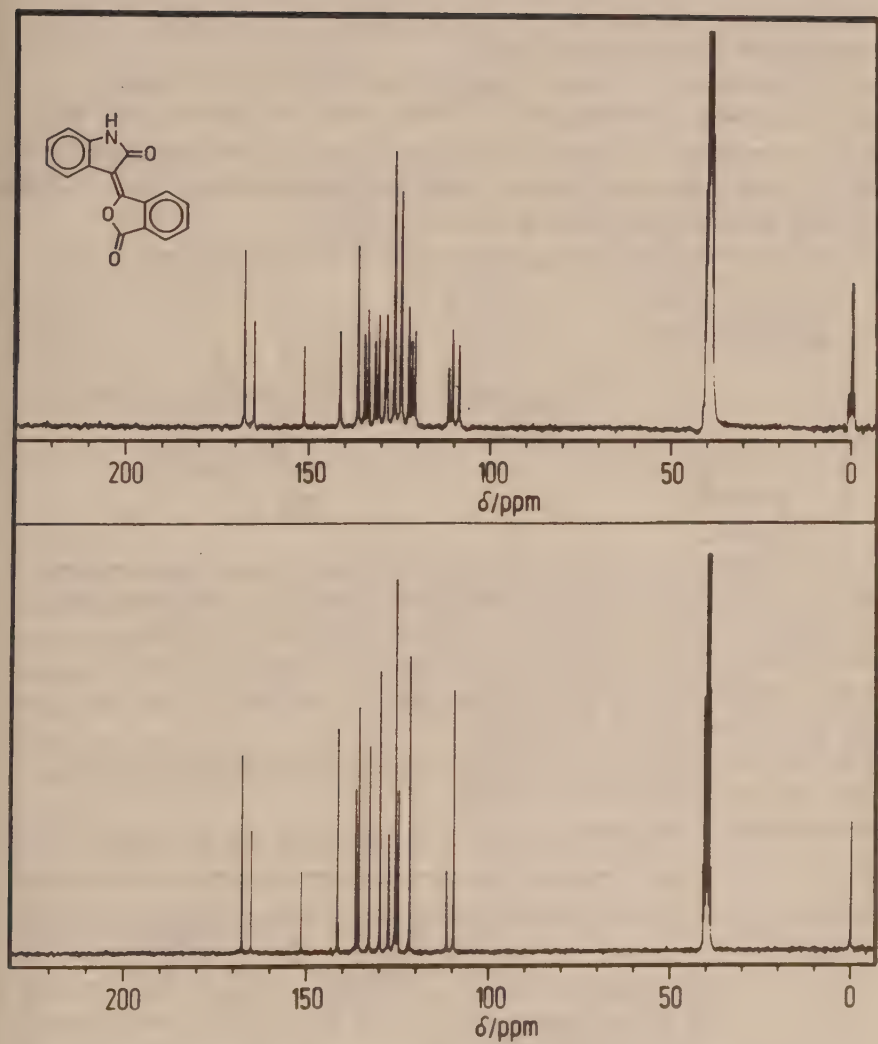


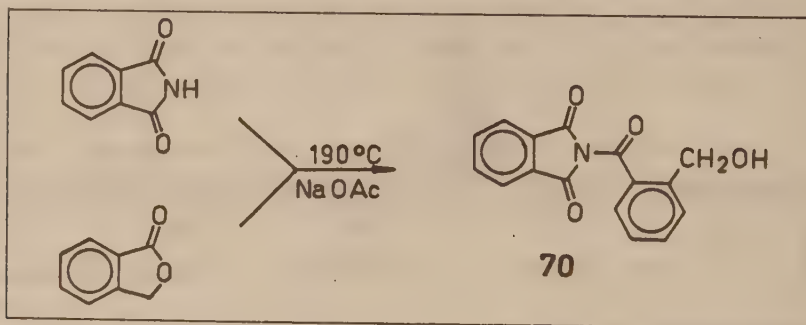
Abb. 17 : 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **67** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben: off-resonance entkoppelt
 unten: breitbandentkoppelt

Bei der thermischen Reaktion der Hydroxamsäure **66** entsteht also nicht das Indolinon **67**.

Auch die Umsetzung von Phthalid mit Phthalimid führt nicht zu der durch thermische Reaktion aus **66** erhaltenen Verbindung.

Ich erhielt eine beigefarbene Verbindung, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 281$ liegt.

Das IR-Spektrum mit einer OH-Bande bei 3480 cm^{-1} und Banden bei 1765 sowie $1710\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ ⁵⁸⁾ (Abbildung 18) weist, wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) mit einem Singulett für zwei Protonen bei $5,2\text{ ppm}$ und einem breiten Mischpeak (austauschbar) bei $3,5\text{ ppm}$, auf das N-Acylphthalimid **70** hin.



Auch bei erhöhter Reaktionstemperatur setzt sich Phthalsäureanhydrid nur unvollständig mit Phthalimidin um. Ein DC zeigt jedoch neben den Ausgangsverbindungen ein Produkt, dessen Rf-Wert und hellblaue Fluoreszenz bei 366 nm auf die aus **66** erhaltene gelbe Verbindung hinweisen.

Durch Sublimation konnte ich das Isobenzofuranylideneisindolinon **68** aus dem Ansatz isolieren.

Als Mechanismus der Reaktion **66** $\rightarrow$ **68** läßt sich die Umlagerung eines

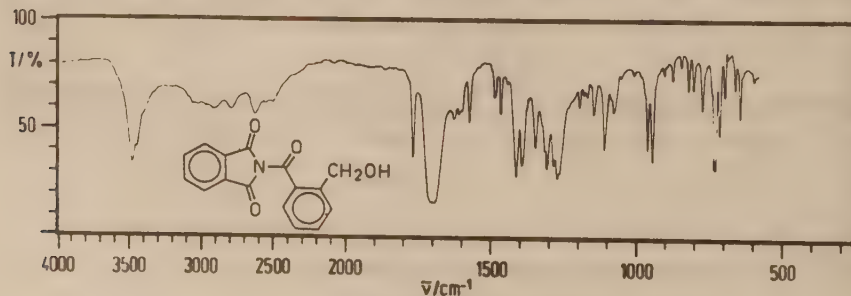
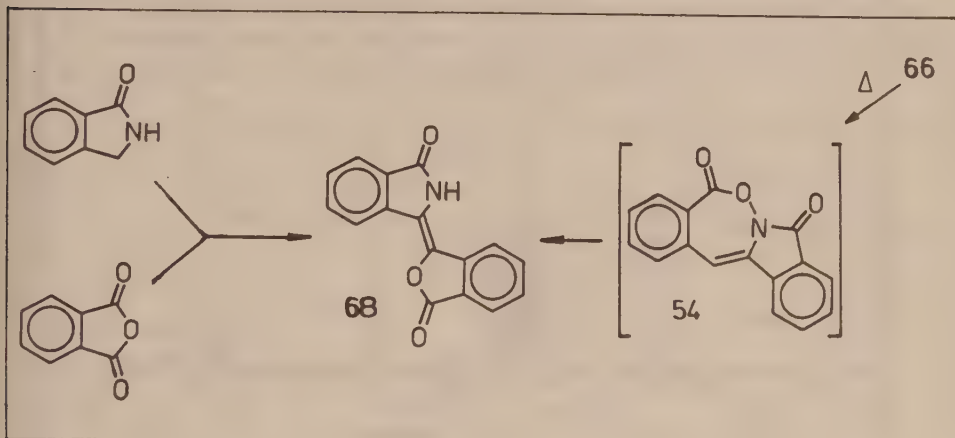


Abb. 18 : IR-Spektrum von **70** in KBr

intermediär entstandenen Isoindolobenzoxazepins **54** diskutieren. Ähnliche Reaktionen sind für O-Acyl-hydroxylaminderivate bekannt (59, 60, 61).



Die O,N-Acetalstruktur **66** als Ergebnis der Umsetzung des Spirodi-lactons **61** mit Hydroxylamin veranlaßte mich, auch die Reaktion von **61** mit Ammoniak unter milden Bedingungen zu untersuchen. Schon ein DC des Ansatzes weist dabei auf ein vom Benzyliden-isoindolinon **44a** unterschiedliches Produkt hin. Bei schonender Aufarbeitung konnte ich eine Verbindung isolieren, deren IR-Spektrum eine OH-Bande bei 3350 cm^{-1} und eine NH-Bande bei 3210 cm^{-1} zeigt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) verschwinden drei Signale nach H/D-Austausch: ein Multiplett bei $12,7\text{ ppm}$ (COOH), ein Singulett bei $8,6\text{ ppm}$ (NH) und ein verbreitertes Singulett bei $6,5\text{ ppm}$ (OH). Auf eine Methylengruppe deutet ein AB-System bei $\delta_{\text{A}} = 4,0$ und $\delta_{\text{B}} = 3,55\text{ ppm}$ mit $J_{\text{AB}} = 13,1\text{ Hz}$ hin. Kopplungskonstanten von 13 Hz beobachtete ich auch bei den O,N-Acetalen **18** und **66**.

Eine Formulierung der Struktur als 3-Benzyl-3-hydroxy-isoindolinon **71** geht auch aus einem Signal bei $87,6\text{ ppm}$ im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) (Abbildung 19) für ein quartäres C-Atom hervor*.

* weitere $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten s. Tabelle 4 S.71

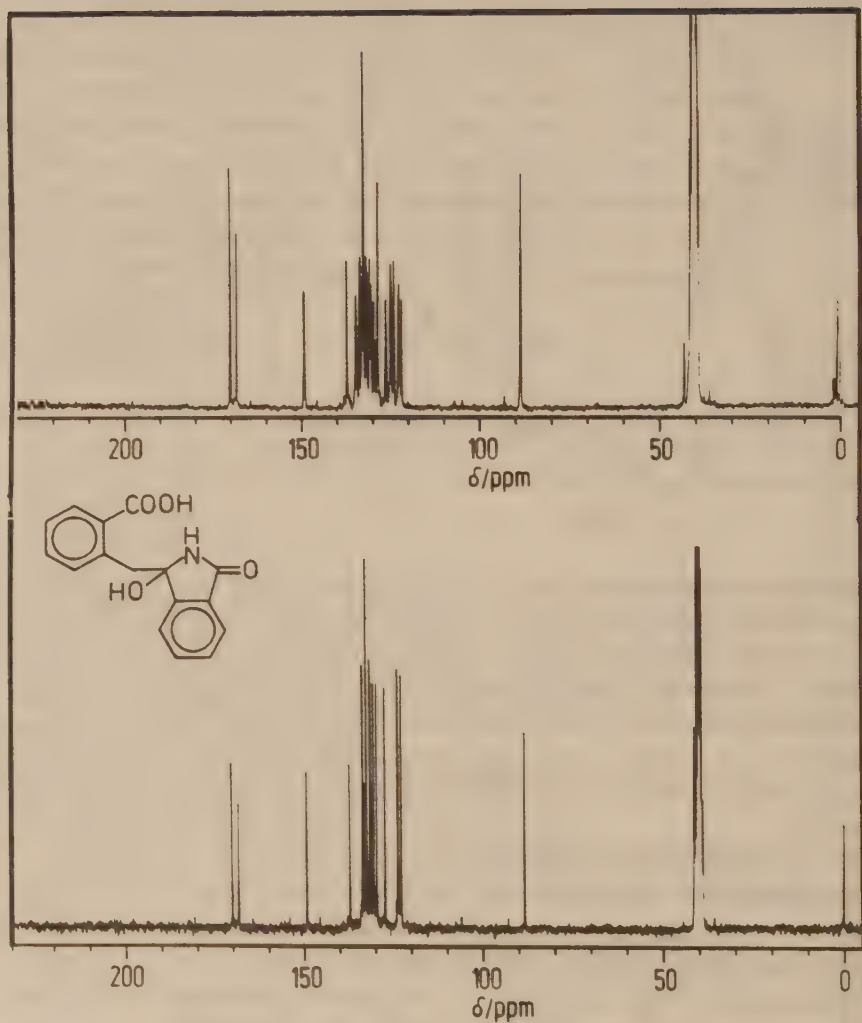
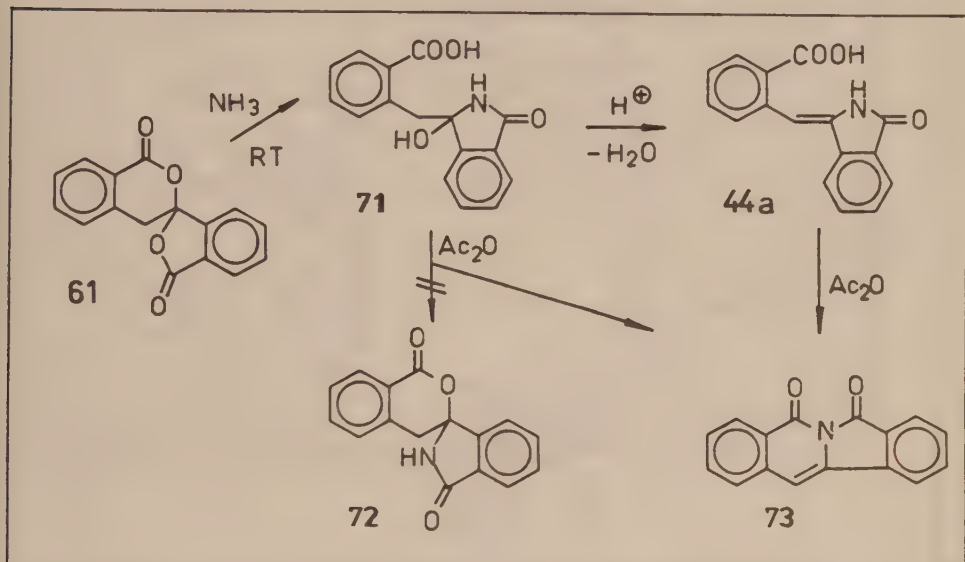


Abb. 19 : 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von 71 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance entkoppelt
 unten : breitbandentkoppelt

Durch kurzes Erhitzen in Säuren wird das O,N-Acetal **71** zum Benzyliden-isoindolinon **44a** dehydratisiert.

Im Gegensatz zum N-Hydroxy-O,N-acetal **66** führt also die Dehydratisierung der Acyl-Pseudobase **71** nicht zu einer Spiroverbindung. Das wird auch bei der Umsetzung von **71** mit Acetanhydrid deutlich: Es entsteht nicht das Spiro-bisacyl-O,N-acetal **72** sondern, vermutlich über **44a**, das gelbe Isoindoloisochinolin **73**.



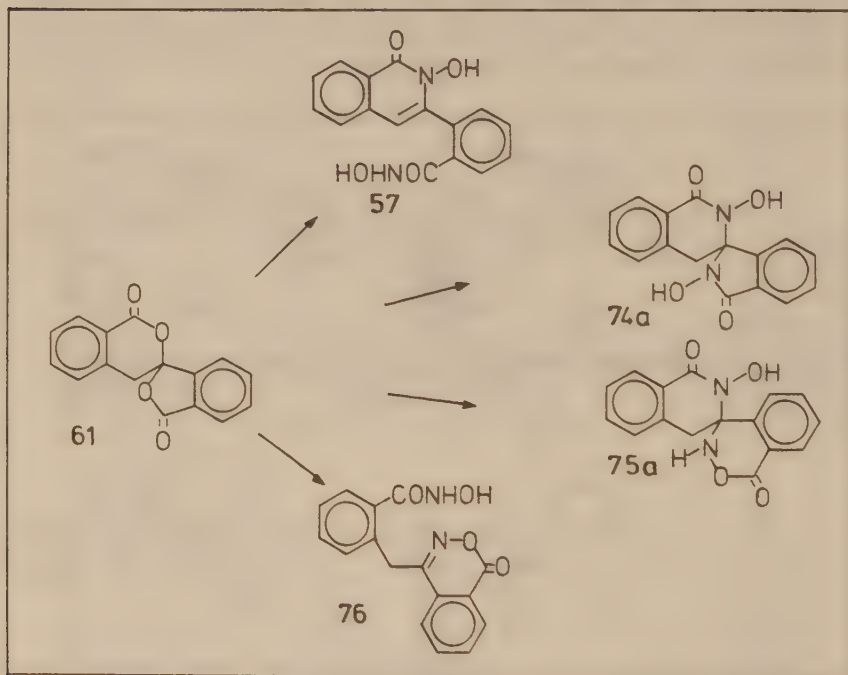
3.3.2.4. Umsetzungen mit Hydroxylamin im Überschuß

Im Molekül des Spirodilactons **61** stehen zwei verschiedenartige Lactonstrukturen als elektrophile Zentren für Reaktionen mit Hydroxylamin zur Verfügung. Es schien deshalb sinnvoll, die Umsetzung von **61** mit überschüssigem Hydroxylamin zu untersuchen.

Bei der Reaktion entsteht als einziges Produkt eine Verbindung, die mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine rotviolette Farbreaktion gibt.

Die Elementaranalyse und das Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/z = 296$ ergeben die Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$.

Bei der Formulierung möglicher Strukturen ging ich davon aus, daß die Entstehung von Benzoxazepinonen unter den gewählten Bedingungen wenig wahrscheinlich ist.



Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) (Abbildung 20) zeigt ein AB-System für zwei Protonen bei $\delta_{\text{A}} = 4,0$ und $\delta_{\text{B}} = 3,4$ ppm. Eine Kopplungskonstante von $J_{\text{AB}} = 17,4$ Hz spricht für eine Methylengruppe in einem Sechsring.

Die Strukturen **57** und **76** sind also auszuschließen.

Im IR-Spektrum passen Banden bei 1705 und 1660 cm^{-1} eher auf

74a als auf **75a**. Für eine Oxazinonstruktur wäre eine Carbonyl=absorption bei höherer Wellenzahl zu erwarten ³⁸⁾.

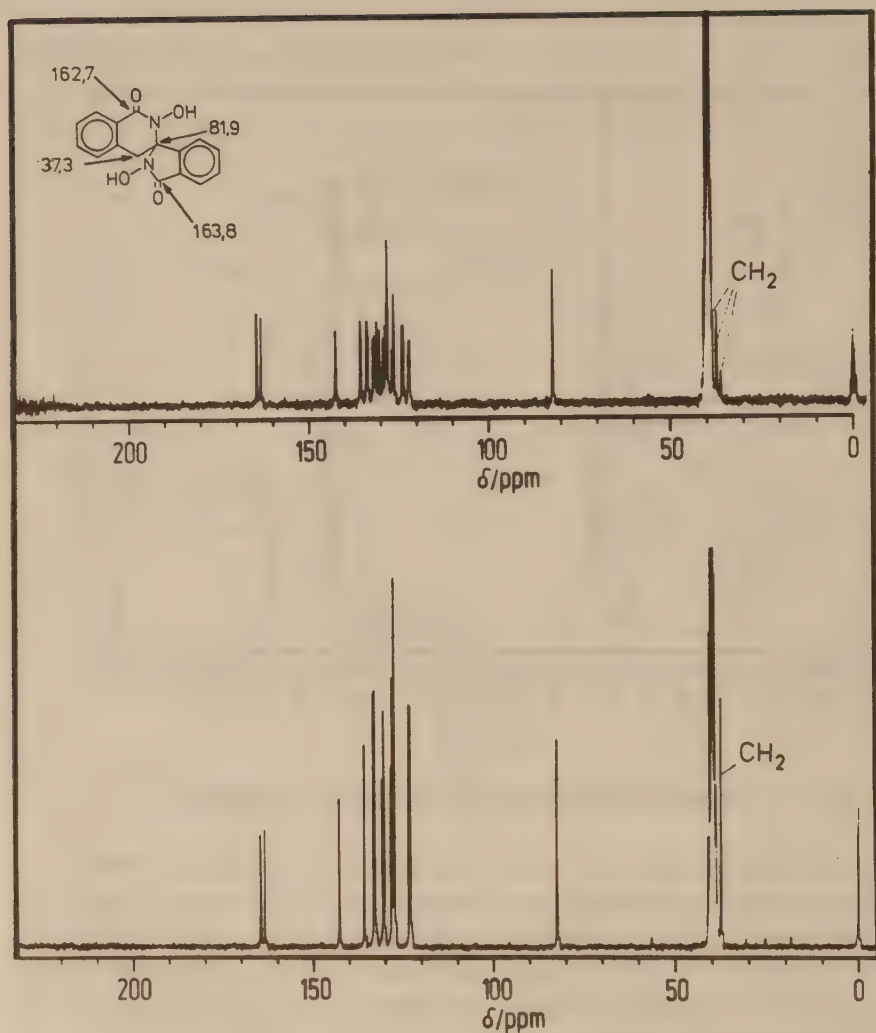


Abb. 21 : 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **74a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance-entkoppelt
 unten : breitbandentkoppelt

Eine Unterscheidung zwischen **74a** und **75a** läßt das Verhalten gegen nucleophile Reagenzien zu. Dabei sollte das Benzoxazinon **75a** reaktiver als das N-Hydroxylactam **74a** sein.

Die Verbindung erweist sich Nucleophilen gegenüber als stabil. Sie wird weder durch Hydrazin in Ethanol noch durch 2proz. Na-tronlauge in der Siedehitze angegriffen.

Die Spirodihydroxamsäurestruktur **74a** wird auch durch die Umsetzung mit überschüssigem Benzoylchlorid belegt. Es entsteht ein Produkt, das keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gibt.

Auch die spektralen Daten weisen auf die zweifach O-benzoylierte Verbindung **74b** .

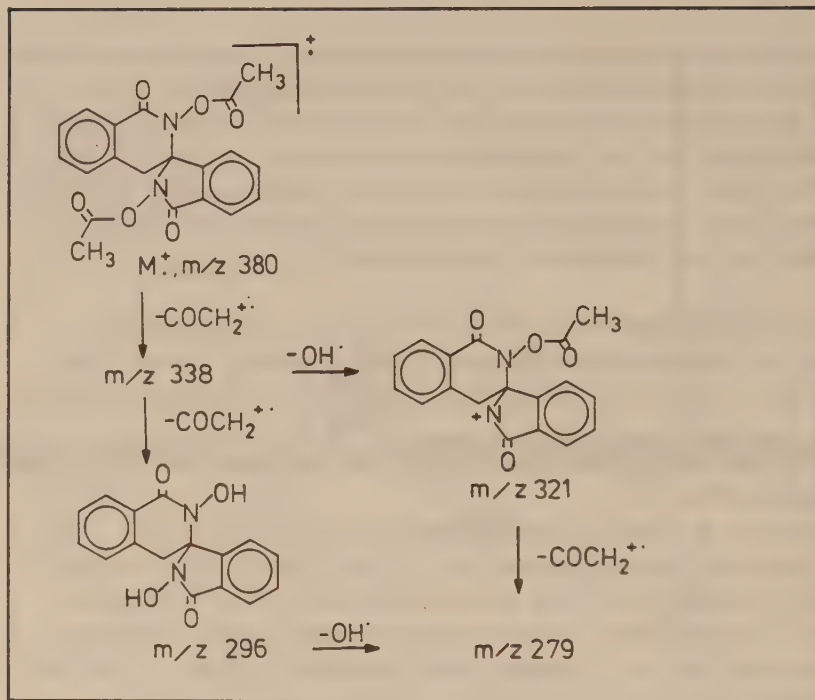
So liegt der Molpeak im Massenspektrum bei m/z 504.

Drei intensive Carbonylbanden bei 1770cm^{-1} (Benzoyl), 1740cm^{-1} (Fünfring-Lactam) und 1698 (Sechsring-Lactam) im IR-Spektrum stehen in guter Übereinstimmung mit Werten, die für N-Benzoyloxy-isochinolone und -isoindolinone gefunden werden (s. *Tabelle 1* S.39).

Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) zeigt ein Intensitätsverhältnis von aromatischen zu Methylenprotonen (AB-System) von 18 : 2.

Erhitzen von **74a** in Acetanhydrid führt zu einer zweifach acetylierten Verbindung.

Der Molpeak liegt im Massenspektrum mit geringer Intensität bei m/z 380 . Das Abbauschema zeigt die Fragmentierung über den Molpeak der unsubstituierten Verbindung bei m/z 296 und den Basispeak bei m/z 279. Dabei fällt neben der für die Acetylsubstitution (typischen Abspaltung von Keten ⁶²⁾ die für Hydroxamsäuren charakteristische $\text{OH}^{\cdot}$ -Eliminierung auf ³⁷⁾ .



Die Wellenzahlen der vier Carbonylbanden im IR-Spektrum (Abbildung 22) stimmen mit der Formulierung als Bisacetyl-spiro-dihydroxamsäure **74c** überein; für **75b** wäre nur eine Bande im Bereich von 1800 cm^{-1} zu erwarten.

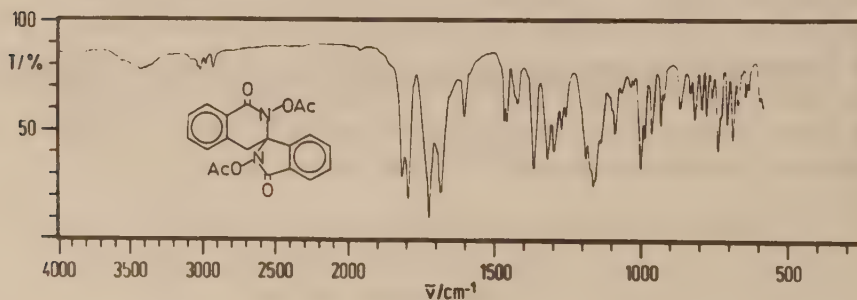
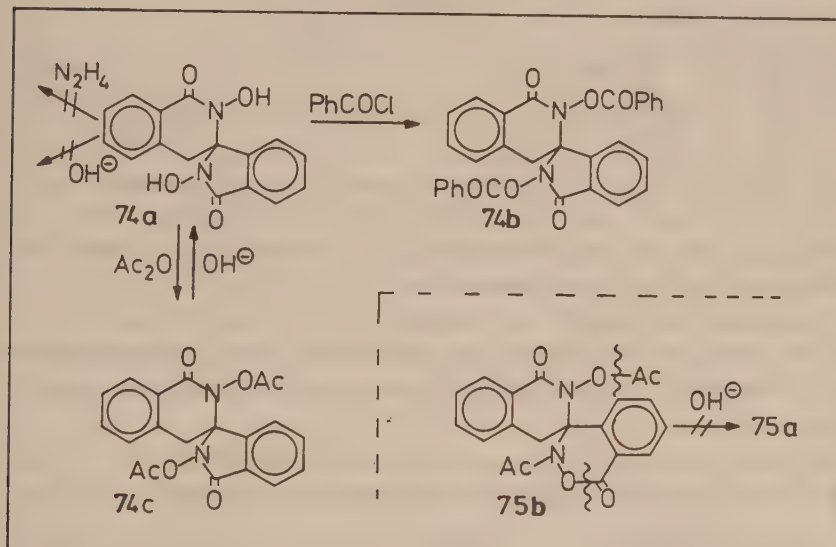


Abb. 22 : IR-Spektrum von **74c** in KBr

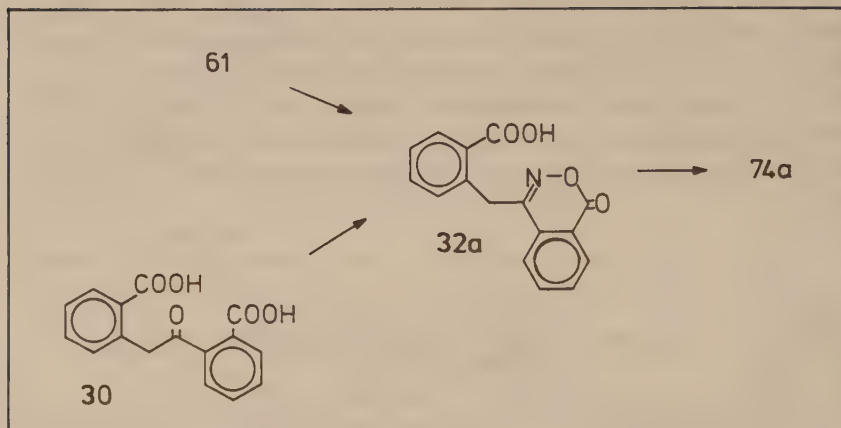
Von 2proz. Natronlauge wird **74c** leicht zum Edukt **74a** hydrolysiert: ein weiterer Beleg für die Spirodilactamstruktur auch von **74a**. In der Alternativstruktur **75b** sollte die N-Acetylstruktur unter diesen Bedingungen stabil sein, während beide O-Acylgruppen hydrolysiert werden sollten; die Entstehung des Eduktes **75a** aus **75b** ist also nicht wahrscheinlich.



Die Dicarbonsäure **30** reagiert wie das Spirodilacton **61** mit überschüssigem Hydroxylamin in Methanol zur Spirodihydroxamsäure **74a**.

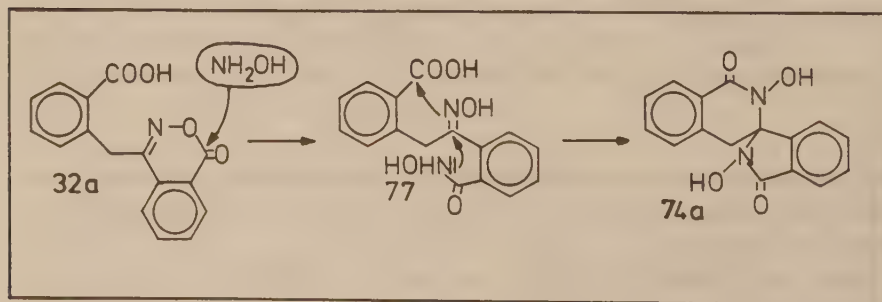
Dc läßt sich dabei verfolgen, daß das zunächst gebildete Benzoxazinon **32a** mit fortschreitender Reaktionsdauer zugunsten von **74a** verschwindet. Es erschien naheliegend, das Benzoxazinon **32a** selbst mit Hydroxylamin umzusetzen.

Es entsteht tatsächlich die Spiroverbindung **74a**, wobei eine Erhöhung des Hydroxylaminüberschusses bei Verkürzung der Reaktionszeit zu einer Verbesserung der Ausbeute führt.

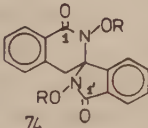


Wie verläuft nun die auf den ersten Blick ungewöhnliche Reaktion von 32a zur Spirodihydroxamsäure 74a ?

Nach nucleophilem Angriff am Carbonyl-C des Benzoxazinons ist unter Ringöffnung intermediär die Entstehung einer "Oxim-Hydroxamsäure" 77 denkbar, die auf dem skizzierten Weg zu 74a cyclisiert werden kann.



Tab. 2 :

		R	IR-Spektrum (KBr) cm ⁻¹				¹ H-NMR-Spektrum δ (ppm)			
			ν _{CON}	ν _{CON}	COMe	COPh	LM	δ _A	δ _B	J _{AB} Hz
 74	a	H	1660	1700			DMSO	4,0	3,4	17,4
	b	COPh	1698	1740		1770	CDCl ₃	4,4	3,6	16,8
	c	COMe	1685	1725	1795	1815	CDCl ₃	4,2	3,5	16,5

3.3.3. ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Spirohydroxamsäurederivate und Isoindolinone

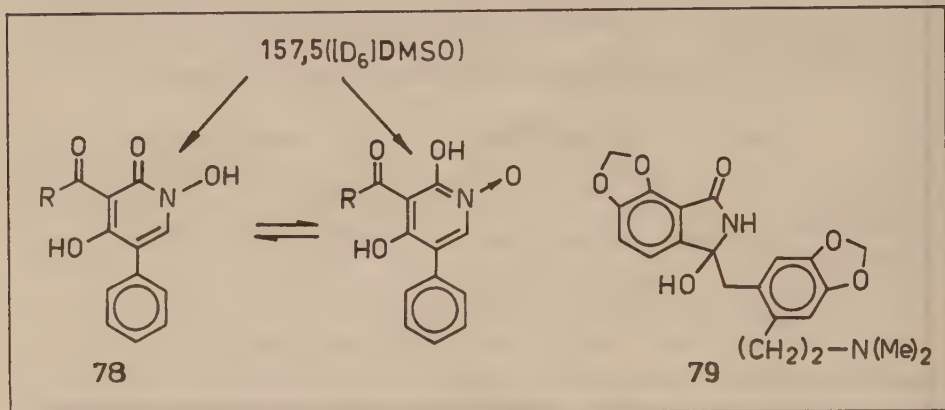
3.3.3.1. Einführung

Durch die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren der O,N-acetalischen Isoindolderivate **18**, **66** und **71** sowie der Spirohydroxamsäurederivate **36b**, **37b** und **74a-c** erhielt ich zusätzliche Strukturbelege.

In der Literatur ist über ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen cyclischer Hydroxamsäuren wenig bekannt. Mit Ausnahme einiger Isoindol- und Isochinolinalkaloide ⁶³⁾ gilt ähnliches für Isoindolinon- und Isochinolonderivate ⁶⁴⁾.

Leete und Kowanko ⁶⁵⁾ geben die chemische Verschiebung für das Hydroxamsäure-C-Atom im *Tennelin* (**78**) mit 157,5 ppm an. Ein Wert in der gleichen Größenordnung wäre auch für das quartäre C-Atom der tautomeren Form zu erwarten.

Hughes und MacLean ⁶³⁾ ermittelten ¹³C-Daten für Phthalid- und Tetrahydro-isochinolonderivate sowie für das hydratisierte Fumaramin (79).



Die Zuordnung der Signale in den Spektren der von mir untersuchten Verbindungen erfolgte auf der Basis einer vergleichenden Betrachtung aller Spektren.

Das Spektrum des Spirodilactons **61** sowie die Daten der von Hughes und MacLean untersuchten Verbindungen wurden zum Vergleich herangezogen. Auf diese Weise war es möglich, unter Einbeziehung von Inkrementen, jedes Signal mit einer relativ großen Wahrscheinlichkeit einem C-Atom zuzuordnen ^{66,67)}.

3.3.3.2. ¹³C-Kernresonanzspektren ([D₆]DMSO) von Spirohydroxamsäurederivaten

Die Signale im Bereich zwischen 160 und 170 ppm in den Spektren von **36b**, **37b**, **61** und **74a-c** sind den Carbonylkohlenstoffatomen zuzuordnen ^{57,68)}.

Im Dibenzoylderivat **74b** absorbieren alle vier Carbonyl-C-Atome zwischen 162,6 und 163,3 ppm. Eine genaue Zuordnung ist wegen der geringen Differenzen nicht möglich.

Ebenfalls im Bereich von 163 ppm erscheinen die beiden Carbo-
nyl-Singulettts der unsubstituierten Spirodihydroxamsäure **74a** .
Eine Benzoylsubstitution der Hydroxamsäurefunktion hat also
keinen wesentlichen Einfluß auf die chemische Verschiebung
des Hydroxamsäure-C-Atoms.

Gleiches läßt sich auch für die Acetylsubstitution feststellen:
Im Spektrum des Diacetylderivates **74c** (*Abbildung 23*) erschei-
nen die beiden Hydroxamsäure-C-Atome bei 162,3 und 162,4 ppm,
während zwei Singulettts bei 167,0 und 166,5 ppm den Acetyl-
Carbonylkohlenstoffen zuzuordnen sind, die damit erwartungs-
gemäß bei etwas tieferem Feld zur Resonanz kommen als die Ben-
zoyl-Carbonyl-C-Atome.

Eine Bestätigung dieser Zuordnung liefern die Spektren der
Monoacetylhydroxamsäuren **36b** und **37b** .

Bei **36b** erscheinen zwei Signale ($\delta = 166,8$ und $\delta = 166,5$ ppm) bei
tiefem Feld, eines bei hohem Feld ($\delta = 162,5$ ppm) - bei **37b** dage-
gen nur eines bei tiefem Feld ($\delta = 167,3$ ppm) und zwei bei hohem
Feld ($\delta = 162,5$ und $\delta = 162,4$ ppm). In diesem Zusammenhang sind
die beiden Carbonylsignale im Spektrum des Spirodilactons **61**
von Bedeutung, die bei 166,5 ppm (Fünfring) und 162,0 (Sechs-
ring) zur Resonanz kommen und die Zuordnung der Carbonylsignale
in **36b** , **37b** und **74a-c** sichern*.

Erwartungsgemäß findet sich das Singulett des Spirokohlen-
stoffes C-3 als einziges Signal im Bereich zwischen 80 und 110
ppm. Die dabei vom Vollacetal **61** über die O,N-Acetalstrukturen
36b bzw. **37b** bis zum Aminoal **74a-c** zu beobachtende Hochfeldver-
schiebung kann wegen der größeren Elektronegativität des Sau-
erstoffes nicht überraschen.

Auffällig ist die - möglicherweise durch unterschiedliche
Wechselwirkungen der Acetylgruppe mit dem C-3 bedingte - Dif-
ferenz von 6 ppm zwischen den C-3-Signalen in den Spektren von
36b und **37b** .

Ebenfalls leicht zuordnen lassen sich die Signale für die Methy-
lenkohlenstoffe bzw. die Methyl-C-Atome der Acetylreste. Bei "off-
resonance-Entkopplung" treten sie als Triplettts bei 30 - 40 ppm

* s. Tabelle 3 s. 69

bzw. als Quartetts bei 16,5 und 17,0 ppm auf.

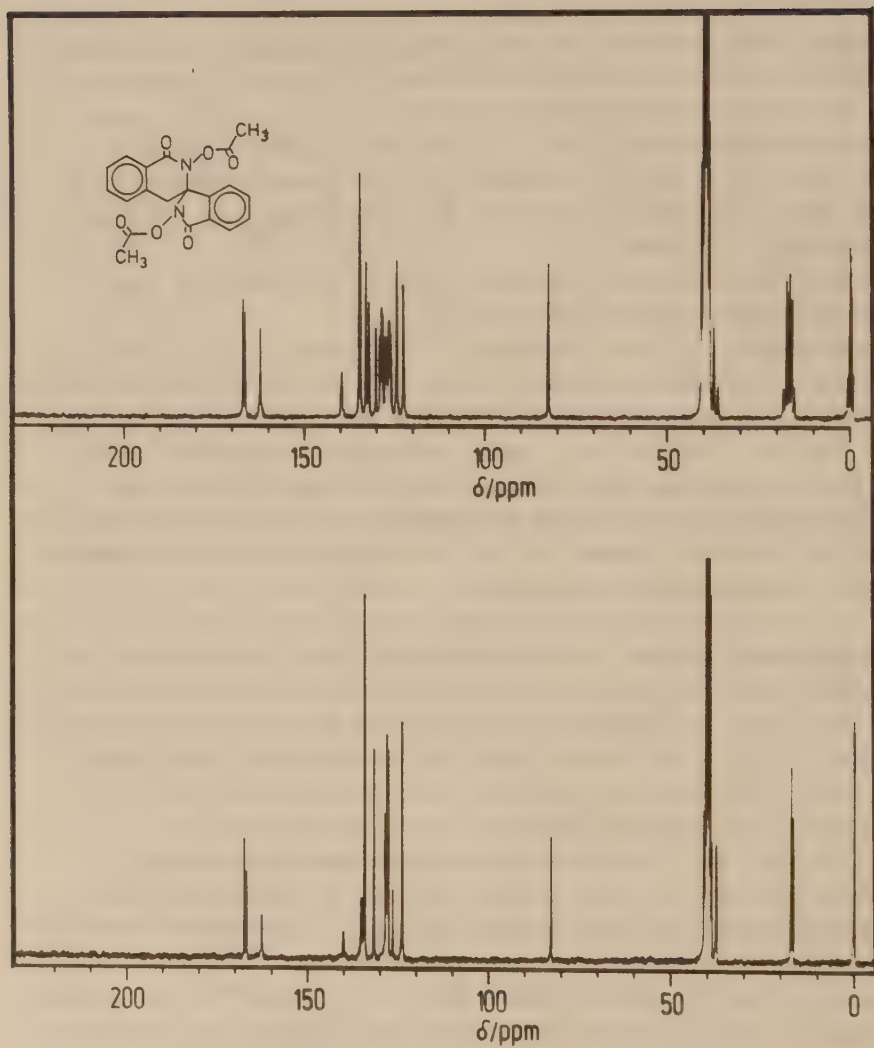
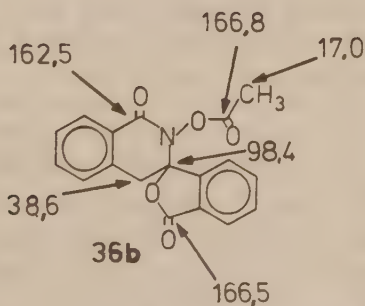
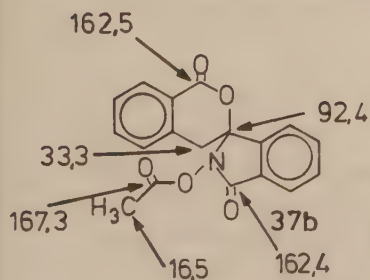
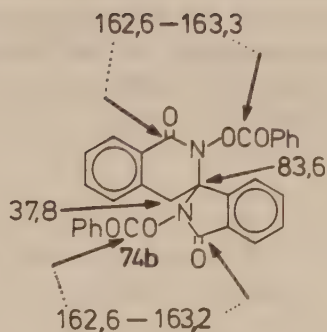
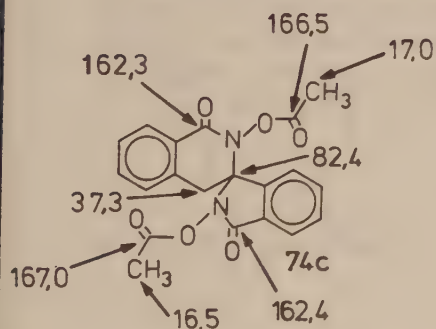
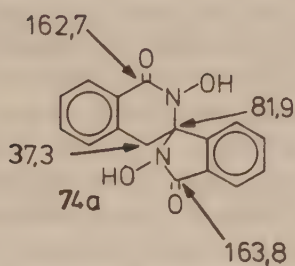
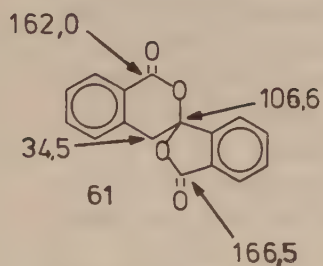


Abb. 23 : 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **74c** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance entkoppelt
 unten : breitbandentkoppelt



Eine sichere Zuordnung der Signale der aromatischen C-Atome ist bei den teilweise nur sehr geringen Unterschieden in der chemischen Verschiebung nicht für jedes einzelne C-Atom möglich. Aufgrund eines Vergleichs aller Werte läßt sich jedoch mit einiger Wahrscheinlichkeit jedem Kohlenstoffatom ein Signal zuordnen, wie es in *Tabelle 3* dargestellt wird. Erleichternd wirkt sich dabei die durch Vergleich der breitband- und off-resonance-entkoppelten Spektren mögliche Unterscheidung von Singulett und Dublett aus.

Bei den Singulett fällt auf, daß jeweils zwei bei hohem Feld zwischen 120 und 130 ppm erscheinen, während die beiden anderen zu tiefem Feld verschoben bei 135 bis 145 ppm absorbieren. Das stimmt mit den Befunden von *Hughes und MacLean* ⁶³⁾ überein, die zeigen konnten, daß bei Phthalidderivaten das dem Carboxyl-C benachbarte aromatische Singulett stets bei höherem Feld zur Resonanz kommt.

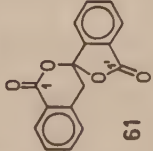
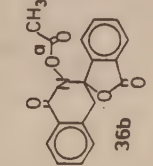
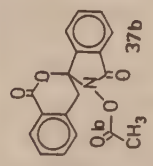
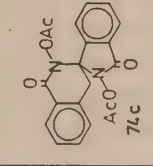
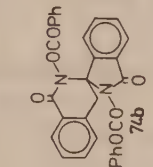
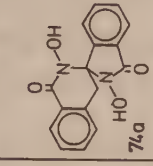
3.3.3.3. ^{13}C -Kernresonanzspektren ($[\text{D}_6]$ DMSO) der Isoindolinone **18**, **66** und **71**

Zur Strukturaufklärung des nur schwer zu reinigenden Salzes **66** lieferte mir das ^{13}C -NMR-Spektrum entscheidende Hinweise. Ein Singulett bei 90,5 ppm charakterisiert das quartäre C-3 und belegt die O,N-Acetalstruktur von **66**.

Hilfreich erwiesen sich die Untersuchungen von *Hughes und MacLean* ⁶³⁾ am hydratisierten *Fumaramin* (**79**) und der Vergleich mit den Spektren von **18** und **71**.

Die Singulett für die Carboxyl-C-Atome in **66** und **71** erscheinen bei tiefstem Feld. Das des Salzes **66** liegt dabei wie erwartet um ca. 3 ppm bei tieferem Feld als das der Säure **71** ^{67a)}. Unterschiede in der chemischen Verschiebung werden zwischen den Lactam (167,4 ppm)- und N-Hydroxylactam (161,6 ppm)-C-Signalen deutlich. Die OH-Substitution des Stickstoffes könnte über die tautomere Nitronform (s. *Tennelin* (**78**) S.64) zu

Tab. 3 :

	 61	 36b	 37b	 74c	 74b	 74a
Nr.C						
1	162,0 s	162,5 s	162,5 s	162,3 s	162,6-163,2 s	162,7 s
3	106,6 s	98,4 s	92,4 s	82,4 s	83,6 s	81,9 s
4	34,5 t	38,6 t	33,3 t	37,3 t	37,8 t	37,3 t
4a	136,6 s	135,1 s	136,5 s	134,6 s	135,1 s	135,0 s
5	128,4 d	127,8 d	128,0 d	127,3 d	127,5 d	126,8 d
6	135,7 d	134,1 d	134,8 d	133,8 d	134,9 d	132,3 d
7	132,1 d	131,6 d	131,5 d	131,1 d	131,5 d	129,7 d
8	129,5 d	127,8 d	129,1 d	128,0 d	128,1 d	127,3 d
8a	123,2 s	126,0 s	123,8 s	126,0 s	125,1 s	127,5 s
1'	166,5 s	166,5 s	162,4 s	162,4 s	162,6-163,2 s	163,8 s
3a'	145,6 s	144,2 s	141,4 s	139,6 s	140,1 s	142,0 s
4'	123,5 d	123,0 d	123,8 d	123,5 d	123,8 d	122,3 d
5'	135,0 d	135,1 d	134,6 d	133,8 d	134,0 d	132,1 d
6'	128,1 d	128,2 d	128,0 d	127,6 d	127,7 d	126,8 d
7'	125,5 d	125,3 d	123,5 d	123,5 d	123,8 d	122,6 d
7a'	125,1 s	125,6 s	126,3 d	127,5 s	126,1 s	129,8 s
a	-	166,8 s	-	166,5 s	162,6-163,3 s	-
b	-	-	167,3 s	167,0 s	162,6-163,3 s	-

einer verstärkten Abschirmung des Carbonyl-Kohlenstoffes führen und so die diamagnetische Verschiebung des Resonanzsignals um ca. 6 ppm verständlich machen.

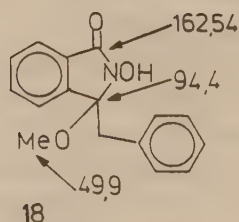
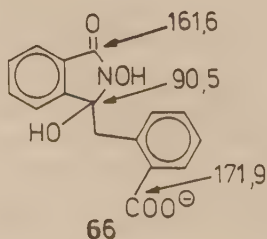
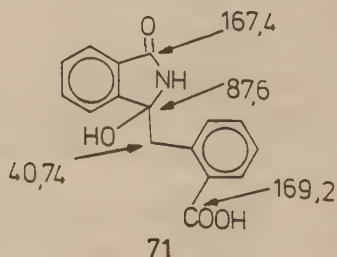
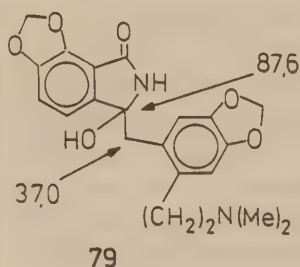
Demgegenüber haben die Strukturunterschiede zwischen **18** und **66** kaum Einfluß auf die chemische Verschiebung des Hydroxamsäure-C-Atoms.

Die gleiche chem. Verschiebung von $\delta = 87,6$ ppm, die ich bei **71** beobachtete, fanden *Hughes und MacLean* ⁶³⁾ für das C-3 des hydratisierten *Fumaramin* (**79**).

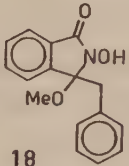
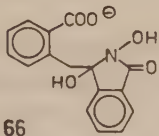
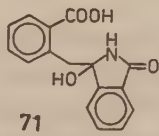
Demgegenüber erscheint das C-3 im Spektrum der Hydroxamsäure **66** mit 90,5 ppm um 3 ppm tieffeldverschoben.

Eine "Verätherung" des Sauerstoffes in 3-Stellung führt zu einer weiteren Tieffeldverschiebung auf 94,4 ppm im Spektrum von **18**.

Während das Methylen-C-Signal im Spektrum von **71** bei 40,74 ppm auch an der Aufspaltung zum Triplet im "off-resonance" zu erkennen ist, wird das entsprechende Signal in den Spektren von **18** und **66** von Absorptionen des Lösungsmittels überdeckt.



Tab. 4 :

	 18		 66		 71	
Nr. C						
1	162,54	s	161,6	s	167,4	s
3	94,4	s	90,5	s	87,6	s
3a	139,3	s	144,7	s	148,3	s
4	122,0	d	121,9	d	121,9	d
5	131,8	d	129,8	d	130,4	d
6	127,4	d	128,4	d	128,7	d
7	122,8	d	123,6	d	122,8	d
7a	129,65	s	130,1	s	131,5	s
CH ₂	38-40?	-	38-40?	-	40,74	t
1'	134,2	s	134,1	s	136,2	s
2'	130,4	d	138,6	s	132,0	s
3'	129,5	d	128,9	d	129,6	d
4'	126,3	d	126,3	d	126,4	d
5'	127,6	d	131,0	d	132,6	d
6'	130,0	d	132,2	d	131,5	d
OCH ₃	49,9	q	-		-	
COO ⁻	-		171,9	s	-	
COOH	-		-		169,2	s

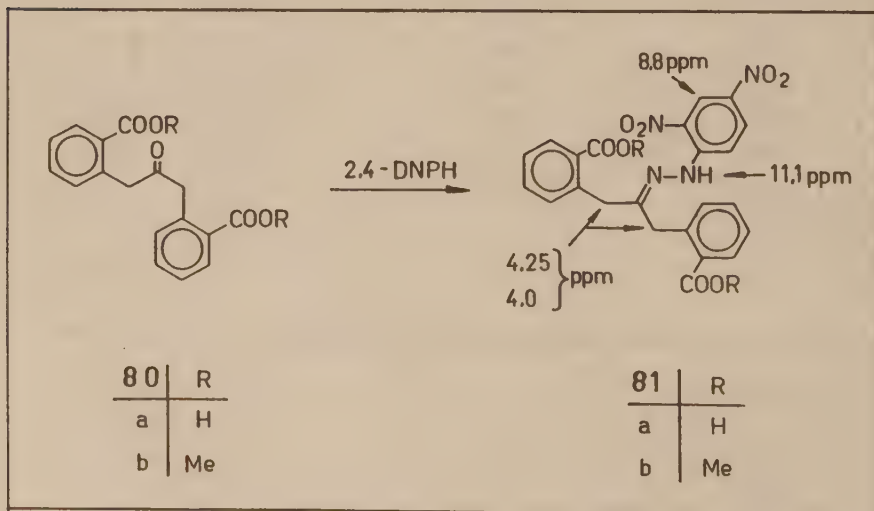
3.4. Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Hydroxylamin : ein Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin

3.4.1. "Homodicarbonsäure"

Die 2,2'-(2-Oxo-1,3-propandiyl)-bis-benzoesäure (**80a**) wurde von Knabe und Grund ⁶⁹⁾ 1964 erstmals dargestellt. Seitdem sind weitere Synthesewege beschrieben worden, über die die "Homodicarbonsäure" **80a** gut zugänglich ist ^{25,70,71,72)*}.

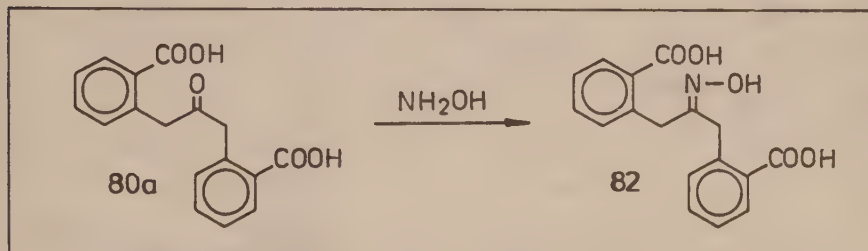
Über Umsetzungen von **80a** mit Nucleophilen ist nur wenig bekannt ^{71,72)}.

Durch Reaktion des Dimethylesters **80b** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhielten Knabe und Schaller ²⁵⁾ das Hydrazon **81b**. Die Umsetzung läßt sich gleichfalls zur Charakterisierung der Ketofunktion der Säure **80a** durchführen, wobei das gut kristallisierende Dinitrophenylhydrazon **81a** entsteht, dessen Struktur u.a. durch das ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) gesichert wird.



* Frau Roose-Kronenberg, Institut für Pharmazie der FU-Berlin, danke ich für die Übersetzung einer russischen Literaturstelle.

Bei Umsetzungen der Homodicarbonsäure **80a** mit Hydroxylamin entsteht das Oxim **82**. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Reaktion in wässriger Natronlauge mit Hydroxylaminhydrochlorid, in Methanol mit freiem Hydroxylamin oder nach *Muceniece und Oskaja* ⁷²⁾ in Essigsäure/Natriumacetat mit Hydroxylaminhydrochlorid durchgeführt wird.

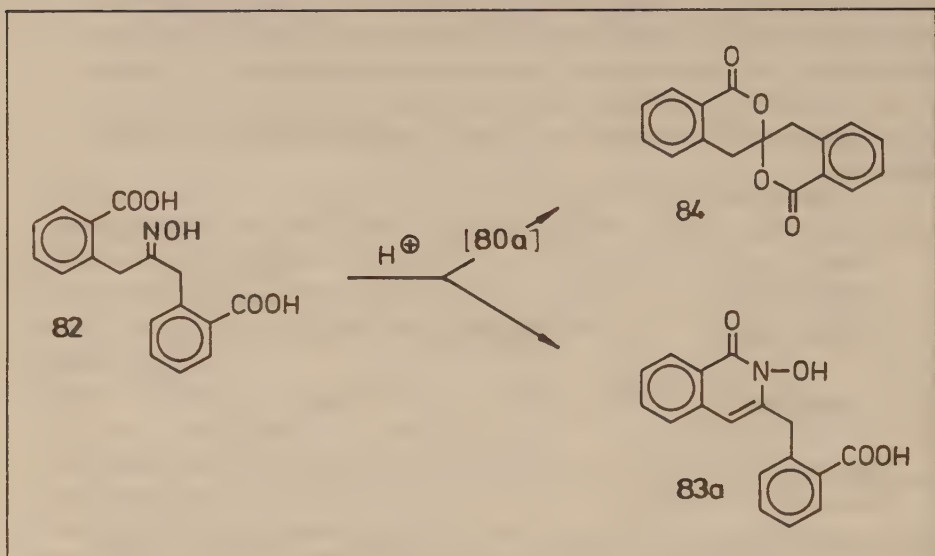


Dieser Befund kann nach dem oben beschriebenen Verhalten anderer 1,5-Dicarbonylverbindungen gegen Hydroxylamin nicht überraschen. Der Schmelzpunkt (219°C) von **82** stimmt mit dem von *Muceniece und Oskaja* publizierten Wert überein.

Die Struktur konnte ich weiterhin durch die spektralen Daten sichern.

Im IR-Spektrum fehlt eine Carbonylbande über 1700 cm⁻¹ (Keton). Das Protonenresonanzspektrum ([D₆] DMSO) zeigt ein austauschbares Oximproton als Multiplett bei 10,8 ppm sowie zwei Singuletts bei 4,0 und 3,8 ppm für je zwei Methylenprotonen. Eine Enhydroxylaminstruktur ist somit auszuschließen.

Durch Behandeln des Oxims **82** mit ethanolischer Salzsäure erfolgt unter intramolekularer N-Acylierung die Bildung des N-Hydroxyisochinolons **83a** in 20proz. Ausbeute. Mit dieser Cyclisierung konkurriert die Hydrolyse des Oxims **82**, die über **80a** zum Spirodiisocumarin **84** führt, das als Hauptprodukt der Reaktion anfällt.



Die Struktur **83a** wird durch eine dunkelrote Eisen(III)-Reaktion sowie durch die spektralen Daten belegt, die eine gute Übereinstimmung mit den Werten der N-Hydroxyisochinolinone **26a** und **33a-c** zeigen .

Im Vergleich der ^1H -NMR-Spektren ($[D_6]$ DMSO) von **33a** und **83a** bewirkt die benzyllische Substitution in 3-Stellung bei **83a** eine Hochfeldverschiebung des H-4-Signals um 0,55 auf 6,0 ppm (weitere spektrale Daten von **83a** s. *Tabelle 1* S.39).

Bei der Umsetzung von **83a** mit Benzoylchlorid in Dioxan mit Kaliumcarbonat als Protonenfänger reagiert nur die Hydroxamsäurefunktion, nicht aber die Carboxylgruppe.

Im IR-Spektrum des N-Benzoyloxy-isochinolons **83b** wird die Säurefunktion durch eine assoziierte Bande zwischen 3200 und 2500 cm^{-1} belegt, die Benzoylcarbonylbande liegt bei 1768 cm^{-1} , die Säurecarbonylbande bei 1690 cm^{-1} und die Lactambande bei 1675 cm^{-1} . Der Molpeak erscheint im Massenspektrum bei m/z 399 und weist damit ebenfalls, wie auch das Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO)

(Abbildung 24) auf die Struktur **83b**. Die Methylenprotonen werden als AB-System bei $\delta_A = 4,65$ und $\delta_B = 4,36$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J_{AB} = 16,7$ Hz registriert.

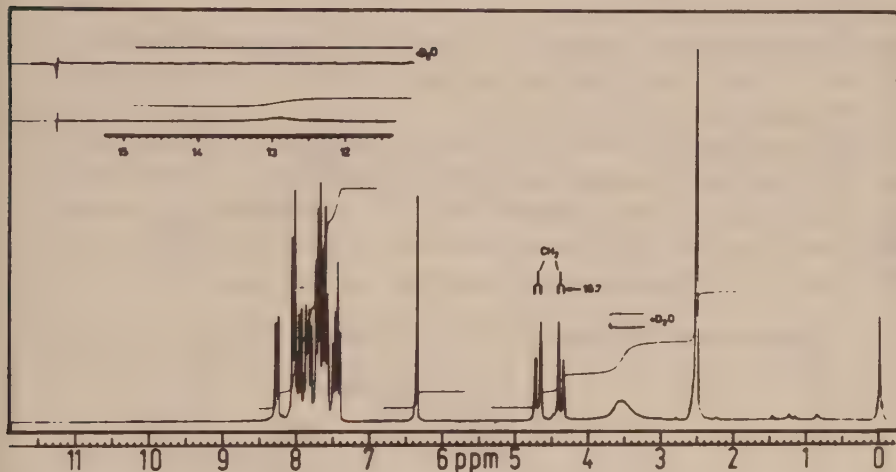
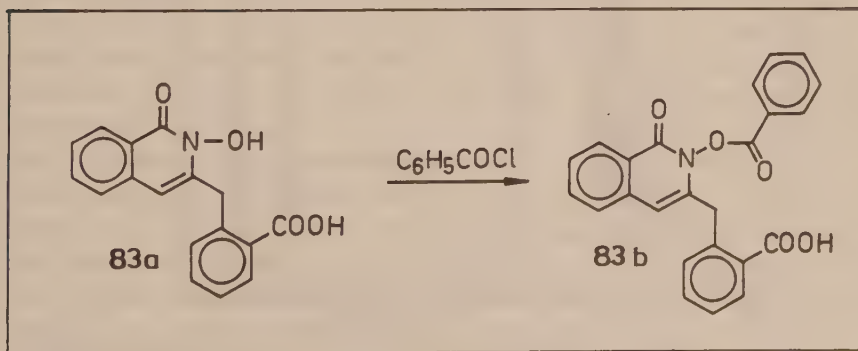


Abb. 24 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **83b** in $[\text{D}_6]$ DMSO



Durch Behandlung von **83a** mit Acetanhydrid ist Mono- bzw. Diacetylierung zu **83c** und **83d** oder intramolekulare O-Acylierung zum Isochinobenzoxazepin **85** denkbar.

Das Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin-System ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

5H-2,3-Benzoxazepin-1-on-Derivate sind vor kurzem von *Boyd und Monteil* ⁷³⁾ durch Addition von Benzonitriloxid an 3-Pyrrolidinylicoumarin dargestellt worden.

Die Cyclisierung von **83a** zum 14H-Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin-5,8-dion(**85**) gelingt durch Erhitzen von **83a** in Acetanhydrid. Das Massenspektrum (Molpeak bei m/z 277) sowie fehlende Signale für Acetylprotonen im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) (Abbildung 25) schließen die Alternativstrukturen **83c** und **83d** aus.

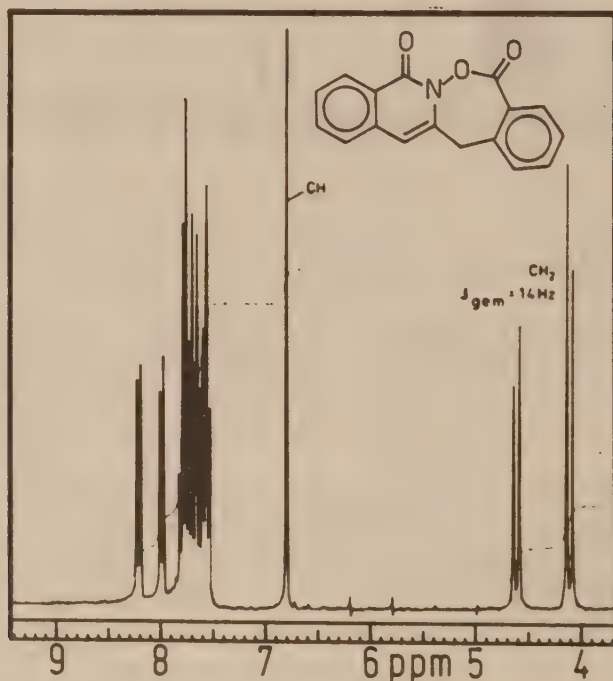
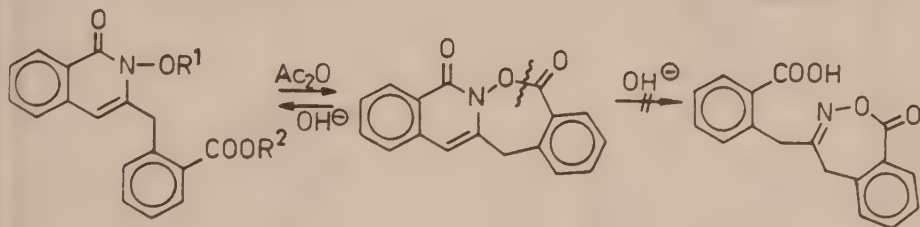


Abb. 25 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **85** in $[\text{D}_6]$ DMSO (Ausschnitt)

Auch im Isochinobenzoxazepin **85** liegt eine energiereiche O-Acylhydroxamsäurebindung vor.

Aus **85** entsteht also bei der Hydrolyse mit verdünnter Natronlauge das N-Hydroxyisochinolon **83a** und nicht das Benzoxazepinon **86a**.



83	R ¹	R ²
a	H	H
c	COMe	H
d	COMe	COMe

85

86a

Zur Darstellung von **83a** in guter Ausbeute sollte die thermische Cyclisierung des Oxims **82** geeignet sein.

Zweistündiges trockenes Erhitzen von **82** auf 220°C (Schmp. 219°C) führt jedoch zu einem Produktgemisch, aus dem ich nach so Trennung eine Verbindung isolieren konnte, die keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gibt: Eine Hydroxamsäure kann also nicht entstanden sein.

Der Molpeak im Massenspektrum liegt bei m/z 277, ist zugleich Basispeak und läßt auf zweifache Dehydratisierung des Oxims **82** schließen. Es könnte also das Isochinobenzoxazepin **85** entstanden sein.

Das Protonenresonanzspektrum ([D₆]DMSO) (Abbildung 26) zeigt jedoch zwei Singulett für je ein Proton bei 6,7 und 6,5 ppm, Signale für Methylenprotonen fehlen. Für eine Isochinolonstruktur sprechen ein "peri-H" bei 8,2 ppm und ein austauschbares NH bei 11,7 ppm.

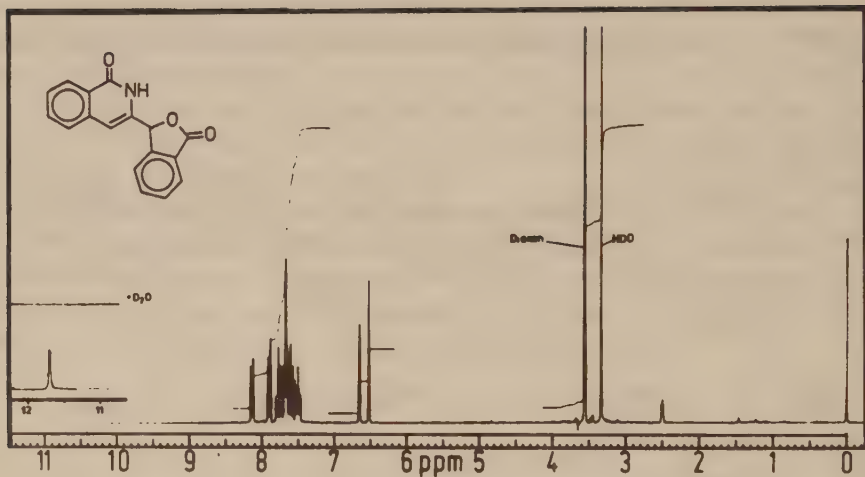


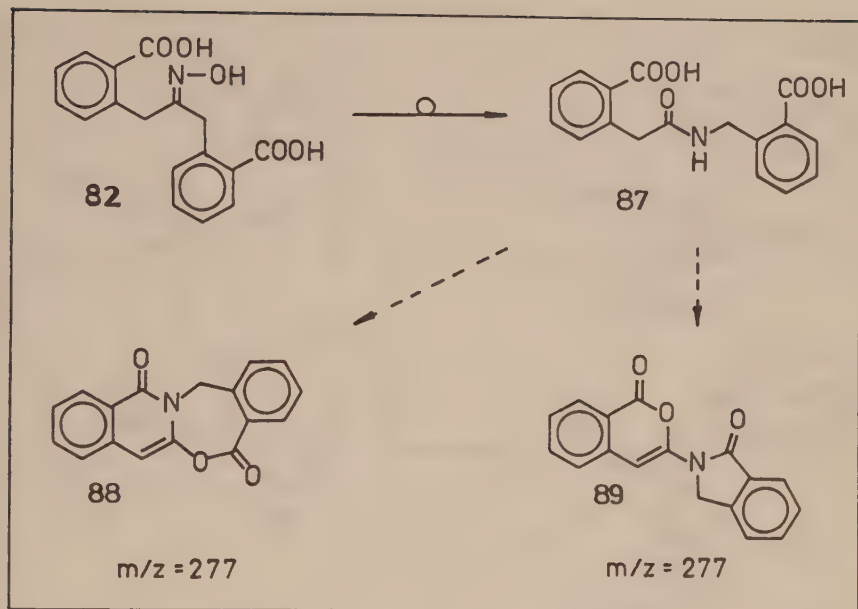
Abb. 26 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **90** in $[\text{D}_6]$ DMSO

Ich zog eine mögliche Beckmann-Umlagerung in Betracht, die formulierten denkbaren Produkte **87**, **88** oder **89** können jedoch nach den Daten des Protonenresonanzspektrums nicht die gesuchte Struktur wiedergeben.

Eine Bande bei 1780 cm^{-1} im IR-Spektrum ist aber gut mit einer Fünfring-Lactonstruktur vereinbar.

Zusätzlich liefern eine breite, aber wenig intensive Bande zwischen 3160 und 2800 cm^{-1} (NH) sowie eine weitere Carbonylbande bei 1638 cm^{-1} (Isochinolon) Belege für die Struktur des Iso-benzofuranyl-isochinolons **90**.

Bei der Kristallisation wird $2/3$ Mol Dioxan eingeschlossen (s. Abbildung 26), das sich auch durch längeres Trocknen über P_2O_5 bzw. Paraffin nicht entfernen ließ. Die Elementaranalyse gibt bei Berücksichtigung dieser Tatsache zufriedenstellende Werte.



Thermische Umlagerungsreaktionen acylierter Oxim- bzw. Hydroxamsäurederivate sind bekannt ^{59,60,61}.

Entsprechende Mechanismen könnten auch die Reaktion des Oxims **82** zum Isochinolon **90** - eventuell über die cyclische Acylhydroxamsäure **85** - erklären.

Die thermische Reaktion von **85** führt zu einem Produktgemisch, aus dem ich keine einheitliche Verbindung isolieren konnte.

Das Fünfring-Lacton **90** sollte leicht spaltbar sein. Im Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) der durch alkalische Hydrolyse von **90** erhaltenen Säure **91** sind neben einem austauschbaren Proton bei 11,2 ppm (NH) und einem "peri-H" bei 8,12 ppm auch zwei Singulets bei 6,34 und 6,21 ppm gut mit der Isochinolonstruktur **91** vereinbar. Scharfe Signale für COOH und OH treten nicht auf (Mischpeak zwischen 3 und 4 ppm).

Im IR-Spektrum (Abbildung 27) ist eine OH-Bande bei 3380 cm^{-1} neben einer breiten Bande zwischen 3200 und 2500 cm^{-1} (COOH/NH) erkennbar. Im Carbonylbereich treten Carbonylabsorptionen bei $1685 - 1675\text{ cm}^{-1}$ (COOH) und 1638 cm^{-1} (Isochinolon) auf.

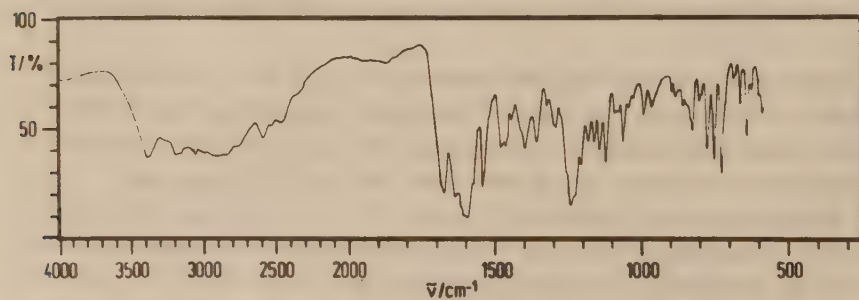
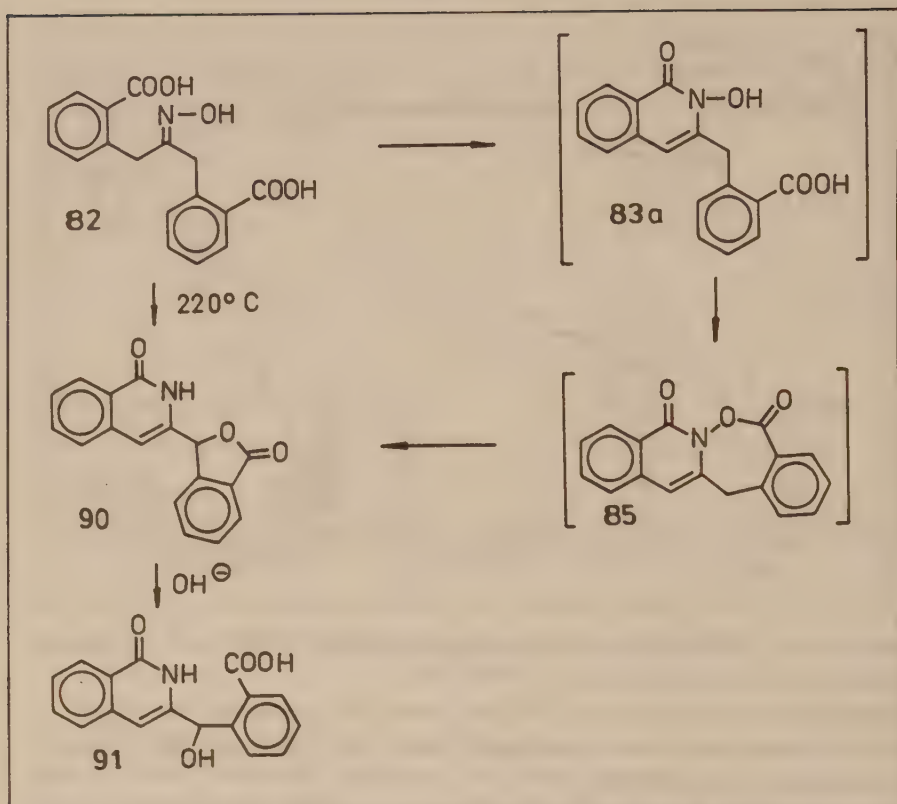
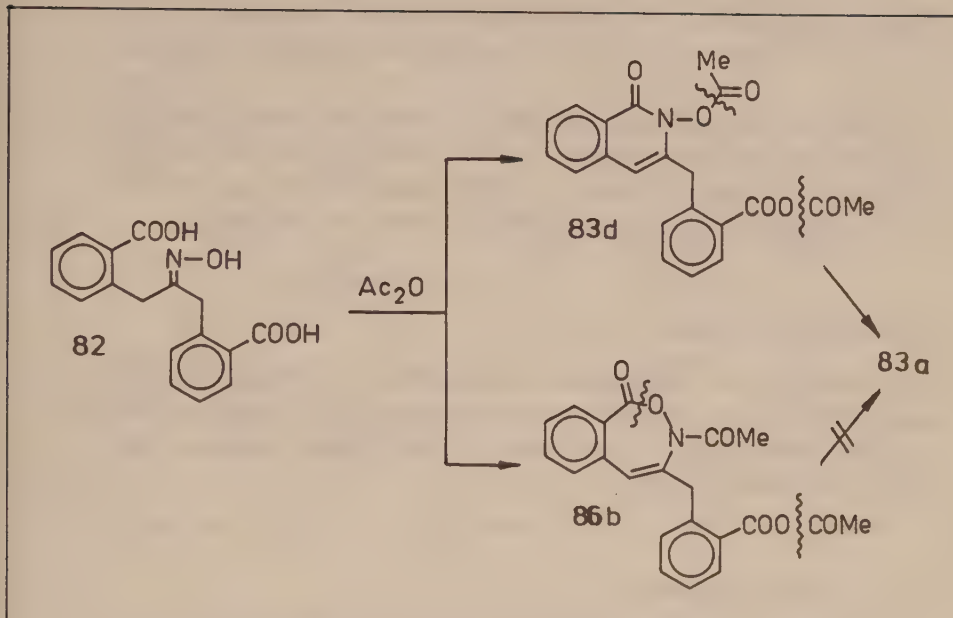


Abb. 27 : IR-Spektrum von 91 in KBr



Erhitzen des Oxims **82** in Acetanhydrid führt zu einem einheitlichen Produkt. Der Molpeak im Massenspektrum liegt bei m/z 379, deutet damit auf ein zweifach acetyliertes Reaktionsprodukt und schließt die denkbare Entstehung des Isochinobenzoxazepins **85** aus.

Auch der Massenabbau spricht für zweifache Acetylsubstitution ⁶²⁾: Abspaltung von zweimal Keten (auf m/z 337 und m/z 295) bzw. Acetyl (auf m/z 336 bzw 293) führt nach Dehydratisierung bzw. Deoxygenierung zum Basispeak m/z 277.

Eine Unterscheidung zwischen den zu diskutierenden Strukturvorschlägen **83d** und **86b** gelang durch alkalische Hydrolyse. Dabei entsteht die Hydroxamsäure **83a**, deren Bildung aus **86b** über ein N-Acetylhydroxylaminderivat wegen der Stabilität der N-Acetylstruktur unwahrscheinlich ist.

Die Diacetylstruktur **83d** wird durch weitere spektrale Daten gesichert. Im IR-Spektrum belegen C=O-Banden bei 1810 und 1740 cm^{-1} die Anhydridstruktur ⁷⁴⁾. Die Bande bei 1660 cm^{-1} ist dem Iso=

chinolon zuzuordnen, die O-Acetylaborption liegt mit 1775 cm^{-1} um ca 25 cm^{-1} tiefer als bei den Acetoxyisochinolonen **33d** und **33e**.

Das Protonenresonanzspektrum (CDCl_3) zeigt die erwarteten Signale für das H-8 bei 8,4 ppm, das H-4 bei 6,0 ppm und die Methylenprotonen bei 4,4 ppm (s). Ein Singulett bei 2,2 ppm für sechs Protonen wird für die Acetylprotonen registriert.

3.4.2. Benzylisocumarin

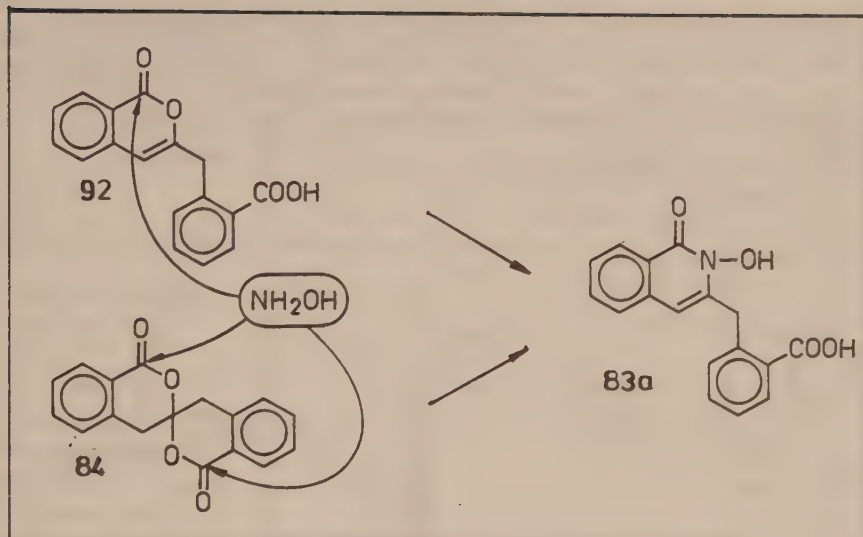
Die Umsetzung des nach *Knabe und Schaller* ^{25,75)} dargestellten Benzyl-isocumarins **92** mit freiem Hydroxylamin in Methanol liefert nach längerem Erhitzen unter Rückfluß in 25proz. Ausbeute das Benzyl-isochinolon **83a**.

3.4.3. Spirodiisocumarin

Im Gegensatz zum Spirodilacton **61** führt die Reaktion des Spirodiisocumarins **84** ²⁵⁾ mit Hydroxylamin nur zu einem Produkt. Ein Überschuß an Hydroxylamin hat dabei keinen Einfluß auf die Produktbildung.

Es entsteht in ausgezeichneten Ausbeuten (90% d. Th.) die Hydroxamsäure **83a**.

84 besitzt zwei identische elektrophile Zentren, wodurch die Unterschiede im Reaktionsverhalten sowohl gegenüber dem Spirodilacton **61** als auch gegenüber dem relativ reaktionsträgen Benzylisocumarin **92** verständlich werden.



3.5. 12H-Dibenzo[b,g]chinolizin-5,7-dion;

Reaktionen der Tricarbonylverbindungen vom Typ IV mit Ammoniak

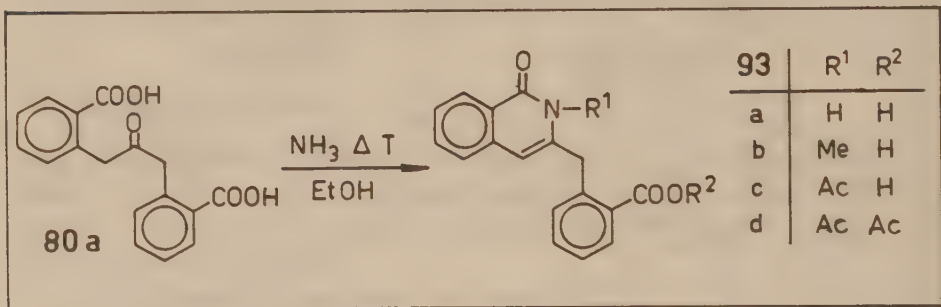
3.5.1. Homodicarbonsäure

Nagarajan und Pillai ⁷¹⁾ erhielten aus **80a** durch Umsetzung mit Methylamin bei Raumtemperatur ein Methylammoniumsalz, das sie durch Pyrolyse (160°C) zum N-Methylisochinolon **93b** cyclisieren konnten.

Bei Umsetzungen von **80a** mit Ammoniak in Ethanol bei Raumtemperatur konnte ich - sowohl nach Einleiten von Ammoniakgas als auch nach Zusatz von wässrigem Ammoniak - nur Salzbildung feststellen.

In der Siedehitze reagiert die Homodicarbonsäure **80a** dagegen mit Ammoniak in 85proz. Ausbeute zum Isochinolon **93a**.

IR-spektroskopisch wird die Struktur **93a** durch Carbonylbanden bei 1675 cm^{-1} (Säure) und 1645 cm^{-1} (Isochinolon) belegt. Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) zeigt austauschbare Protonen bei 12,7 ppm (COOH) und 11,4 ppm (NH), das "peri-H" bei 8,1 ppm und das H-4 bei 6,0 ppm. Die Methylenprotonen erscheinen als Singulett bei 4,24 ppm.



Beim Erhitzen des Isochinolins **93a** in Acetanhydrid sind mehrere Reaktionsprodukte denkbar. Neben intramolekularer N-Acylierung unter Bildung eines Dibenzochinolizins **94** zog ich die Entstehung einer Spiroverbindung **95** sowie Mono- bzw. Diacylierung zu **93c** oder **93d** in Betracht.

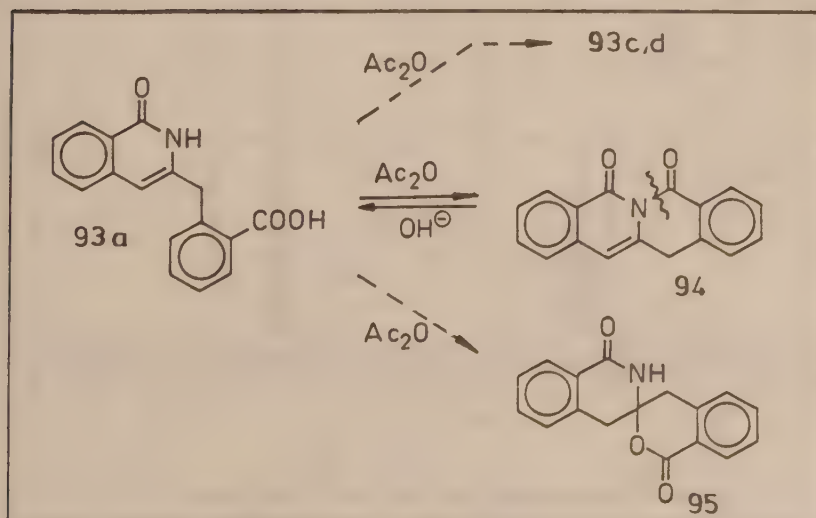
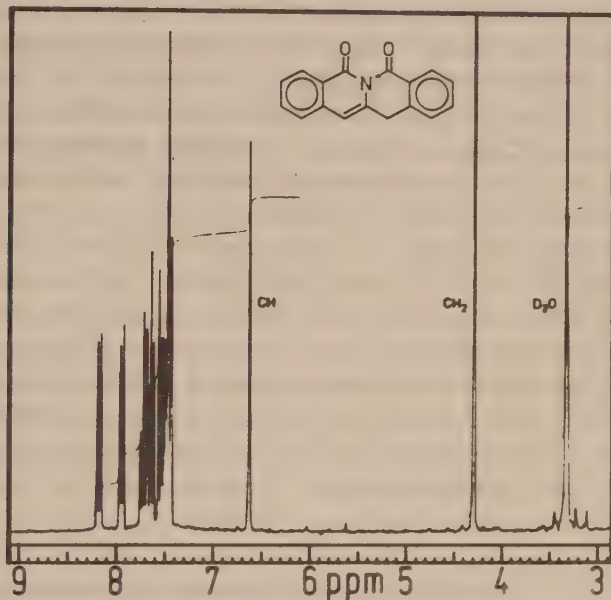
Ich erhielt ein einheitliches Produkt, dessen Massenspektrum (Molpeak bei m/z 261) auf Dehydratisierung schließen läßt. Im IR-Spektrum fehlt eine Carbonylbande über 1750 cm^{-1} für eine Säureanhydridstruktur ebenso, wie eine Säure-OH-Bande zwischen 3200 und 2500 cm^{-1} , die Strukturen **93c,d** sind also auszuschließen.

Beweisend für die Struktur des 12H-Dibenzo[b,g]chinolizin-5,7-dion **94** ist das Protonenresonanzspektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) (Abbildung 28). Es zeigt ein Singulett für das H-13 bei 6,66 ppm und ein weiteres Singulett für die Methylenprotonen bei 4,31 ppm. Für die Spiroverbindung **95** wären stattdessen Signale für zwei Methylengruppen zu erwarten.

Das Dibenzochinolizin **94** löst sich beim Erwärmen in 5proz. Natronlauge. Die Frage, welche Lactambindung bevorzugt gespal-

ten wird, beantwortet das IR-Spektrum der nach Ansäuern erhaltenen Verbindung. Wie ein Spektrenvergleich zeigt, entsteht das Isochinolon 93a .

Abb. 28 : 250-MHz-
 ^1H -NMR-Spektrum
(Ausschnitt) von
94 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$



3.5.2. Benzylisocumarin

Im Gegensatz zur Homodicarbonsäure **80a** reagiert das Benzylisocumarin **92** bereits bei Raumtemperatur in Ethanol mit Ammoniak zum Benzylisochinolon **93a** .

Bei schonender Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte ich ein zweites farbloses Produkt gleicher Summenformel (MS : Molpeak bei m/z 279) isolieren. Im Vergleich zu **93a** fehlt eine Säure-OH-Bande im IR-Spektrum zwischen 3200 und 2500 cm^{-1} . Eine scharfe Bande bei 3180 cm^{-1} sowie Banden im Carbonylbereich bei 1720 und 1670 cm^{-1} weisen auf Lacton- und Lactamstruktur hin. Ein austauschbares Proton (NH) erscheint im Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) (Abbildung 29) bei $9,3\text{ ppm}$, ein Signal für ein Methinproton im Bereich von 6 ppm fehlt. Stattdessen deuten Signale bei $3,6$ und $3,2\text{ ppm}$ mit einem Intensitätsverhältnis von $1 : 2$ gegenüber dem Multipllett der aromatischen Protonen auf zwei Methylengruppen.

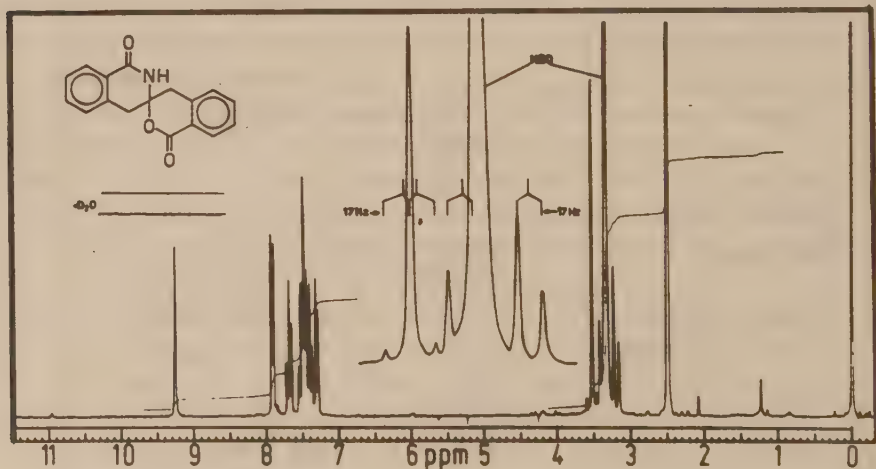


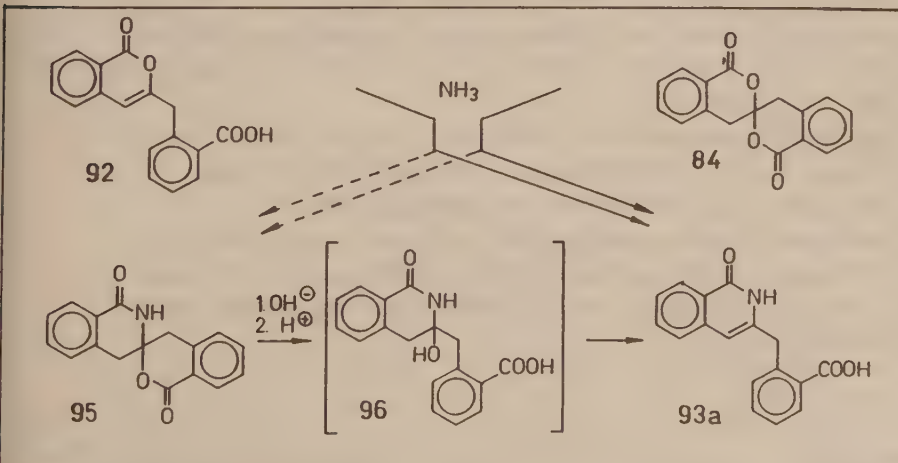
Abb. 29 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 95 in $[D_6]$ DMSO

Eine Methylengruppe erscheint deutlich als AB-System (A-Teil von HDO teilweise überlagert) bei $\delta_{Aa} = 3,39$ und $\delta_{Ba} = 3,23$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J_{AaBa} = 17\text{Hz}$. Die beiden Protonen einer zweiten Methylengruppe unterscheiden sich nur gering in ihrer chemischen Verschiebung. Aus diesem Grund werden die beiden zentralen Signale des AB-Systems mit $J_{AbBb} = 17\text{Hz}$ als Singulett bei $\delta = 3,55$ ppm registriert; die Intensität der Seitenbanden ist dementsprechend gering. Die spektralen Daten passen auf die Spirostruktur 95.

3.5.3. Spirodiisocumarin

Ich hoffte, durch die Umsetzung des Spirodiisocumarins 84 mit Ammoniak das Spiroisochinolon 95 in besserer Ausbeute darstellen zu können.

Neben dem Hauptprodukt der Reaktion, dem Isochinolon 93a, erhielt ich nach Umsetzung bei Raumtemperatur zwar auch die Spiroverbindung 95, die 5proz. Ausbeute bleibt aber unbefriedigend. Die Hydrolyseempfindlichkeit des Lactons erklärt die geringen Ausbeuten. 95 löst sich leicht in kalter verdünnter Natronlauge. Das ringoffene O,N-Acetal 96 läßt sich nicht isolieren, da unter Dehydratisierung das stabilere Isochinolon 93a entsteht.



3.6. Tetracyclen und Spiroverbindungen mit 2,3-Benzodiazepin=
struktur über Umsetzungen der Tricarbonylverbindungen
vom Typ IV mit Hydrazinen

3.6.1. Hydrazin

3.6.1.1. Homodicarbonsäure

Die Umsetzung der Homodicarbonsäure 80a mit Hydrazin führt in Ethanol bei Raumtemperatur zur Bildung eines Hydraziniumsalzes, in der Siedehitze dagegen in 85proz. Ausbeute zu einem einheitlichen, in Wasser schwerlöslichen Produkt.

Aufgrund früherer Befunde, daß aus 1,5-Dicarbonylverbindungen mit Hydrazin entweder 2,3-Benzodiazepine ⁷⁶⁾ oder Aminoisochinolone ⁷⁷⁾ entstehen, erwartete ich 97a oder 98a als Produkt. Die Entstehung der Spiroverbindung 99a sowie des Tetracyclus 100a konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden ^{27,28)}.

Die Löslichkeit in verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung legt die Annahme einer Säurestruktur 97a oder 98a nahe. Bei 99a ist allerdings Ringöffnung zu einer Säure denkbar, was bei 100a unwahrscheinlich erscheint.

Für eine Formulierung als Benzodiazepin 97a bzw. als Aminoisochinolon 98a spricht das IR-Spektrum mit Banden bei 3270 cm^{-1} (NH), bei $3100 - 2500\text{ cm}^{-1}$ (Säure-OH), bei 1680 cm^{-1} (COOH) und 1635 cm^{-1} (Lactam).

Das Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) (Abbildung 30) zeigt kein Signal für ein Methinproton zwischen 5,5 und 7 ppm, schließt also eine Aminoisochinolonstruktur 98a aus.

Zwei Methylengruppensingulets bei 4,1 und 3,6 ppm sichern die 2,3-Benzodiazepinonstruktur 97a auch gegenüber 99a und 100a. Für die Methylenprotonen in 99a bzw. 100a wären AB-Systeme zu erwarten.

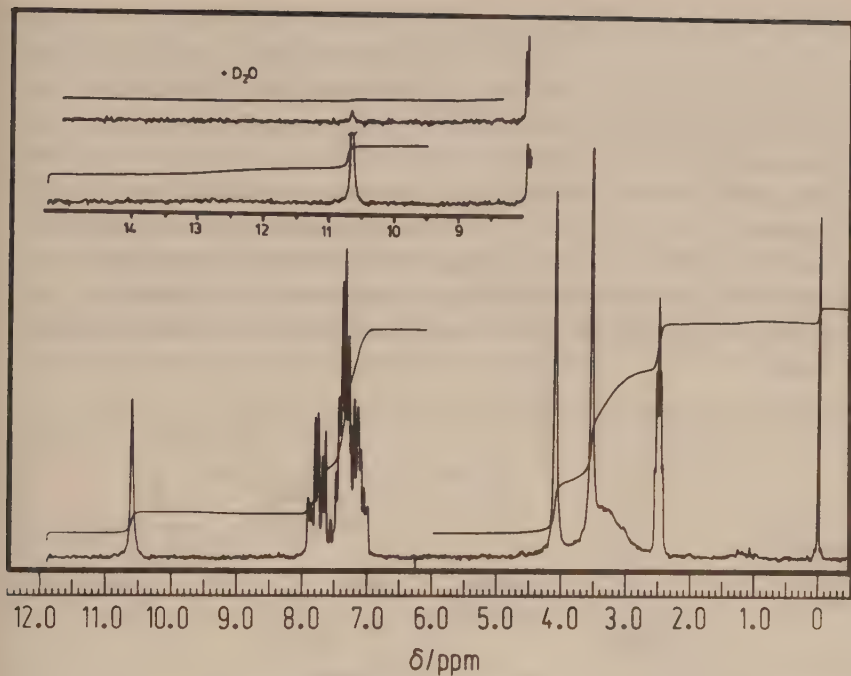
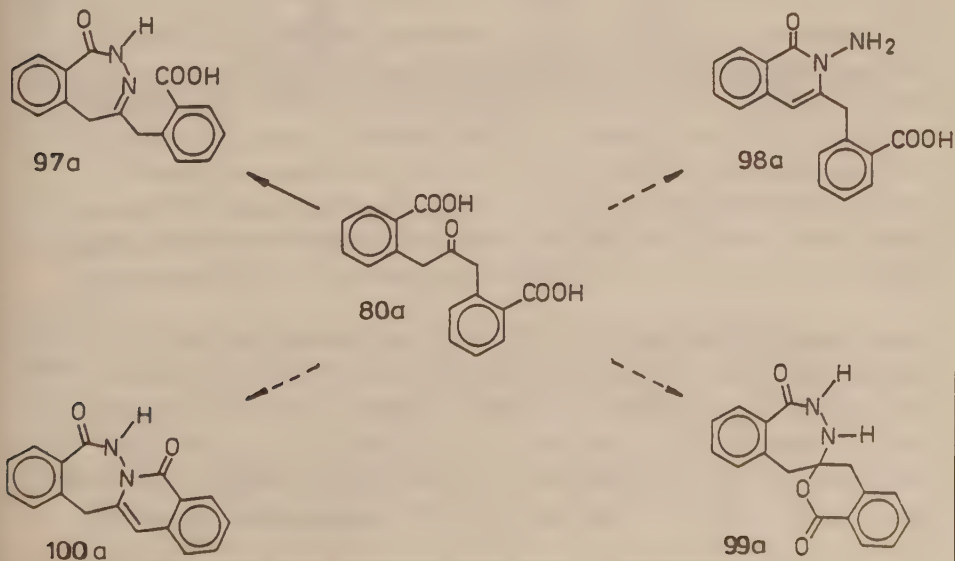


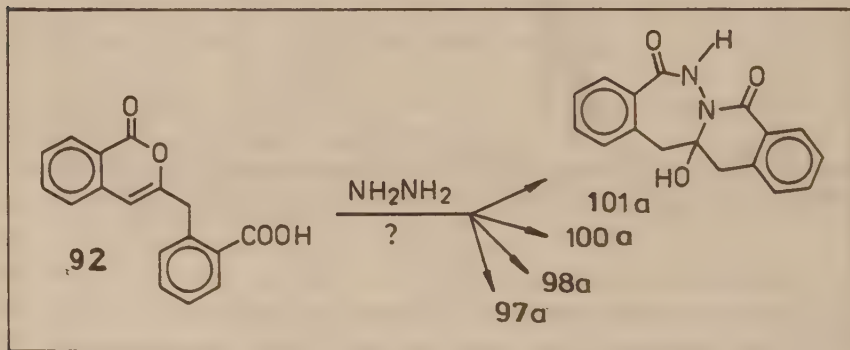
Abb. 30 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 97a in $[\text{D}_6]$ DMSO



3.6.1.2. Benzylisocumarin

Die Produktbildung wird auch bei der Reaktion des Benzylisocumarins **92** mit Hydrazin durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst.

Auch hier mußte ich mit der Entstehung mehrerer Reaktionsprodukte rechnen. *Nair und Malik* ⁷⁸⁾ erhielten sowohl ein Benzodiazepin als auch ein 2-Aminoisochinolon bei der Umsetzung des Isocumarin-3-carbonsäuremethylesters mit Hydrazin in Ethanol, während das Isocumarin **47** mit Hydrazin zu tetracyclischen Strukturen reagiert ²⁷⁾.



Die Umsetzung von **92** mit 1,2 Äquivalenten Hydrazin in Ethanol in der Siedehitze führt zu zwei Produkten (DC).

Eine der beiden Verbindungen läßt sich durch fraktionierte Kristallisation dcerein darstellen. Die Substanz löst sich in 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung. Für eine Carbonsäurestruktur spricht auch das IR-Spektrum mit einer breiten Säure-OH-Valenzbande ($3200 - 2500 \text{ cm}^{-1}$), während u.a. zwei scharfe NH-Banden bei 3330 und 3270 cm^{-1} den Strukturunterschied zu **97a** beweisen.

Massenspektrum (Molpeak bei m/z 294) und ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ -DMSO) belegen die 2-Aminoisochinolonstruktur **98a** und schließen die Alternativstrukturen **100a** und **101a** aus: Ein Methinproton erscheint bei $6,1 \text{ ppm}$ (H-4), die beiden Protonen der Methylengruppe als Singulett bei $4,6 \text{ ppm}$. Stark verbreiterte Mischpeaks bei $5,7$ und $3,2 \text{ ppm}$ sind mit D_2O austauschbar, scharfe

Signale für NH- bzw. COOH-Protonen treten nicht auf.

Die 2-Aminoisochinolonstruktur **98a** konnte ich durch die Reaktion mit Ehrlichs Reagenz beweisen, die auch auf dem DC eine Detektion der Substanz (Gelborangefärbung) ermöglicht. Umsetzung von **98a** mit p-Dimethylaminobenzaldehyd liefert ein blaßgelbes Kondensationsprodukt, dessen spektrale Daten auf die Struktur **98b** passen.

Deutlich sind im Protonenresonanzspektrum ($[D_6]$ DMSO) (Abbildung 31) das austauschbare, stark verbreiterte Singulett bei 12,8 ppm für das Säureproton und ein scharfes Singulett bei 8,54 ppm für das Aldiminproton zu erkennen.

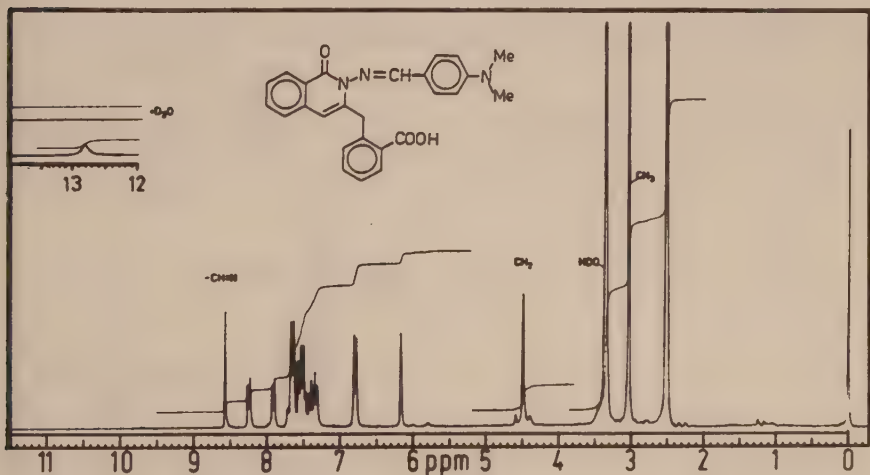


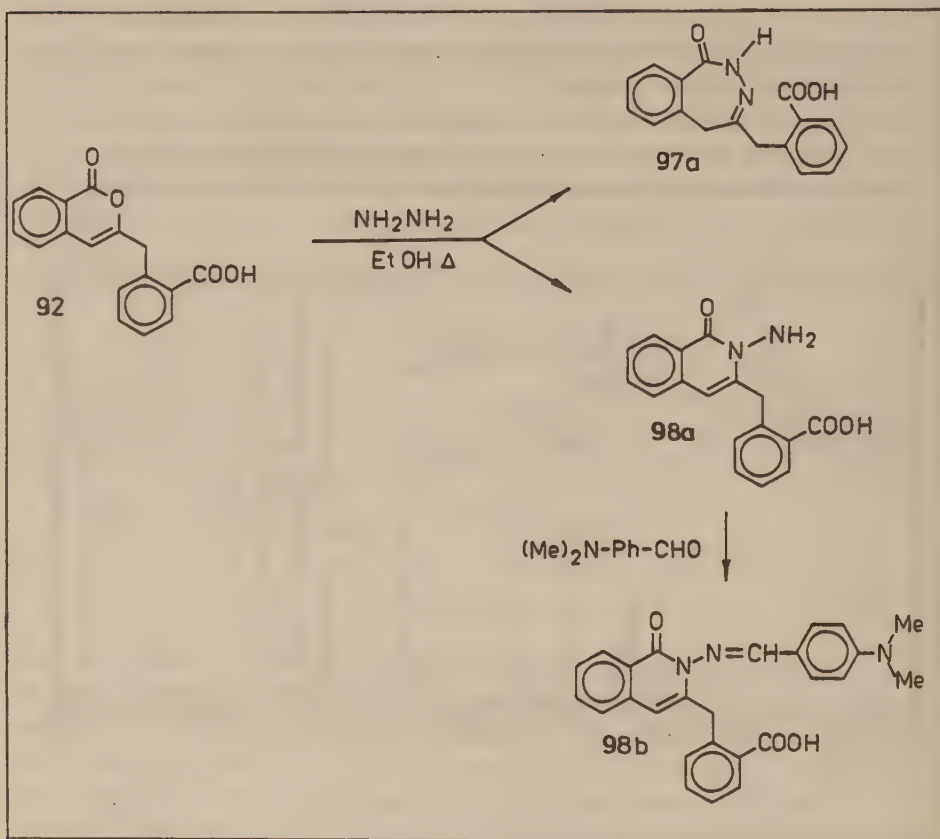
Abb. 31 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **98b** in $[D_6]$ DMSO

Die Isolierung des zweiten Produktes der Reaktion von **92** mit Hydrazin, bei dem es sich um **97a** handeln könnte (dc Vergleich), gelingt nach Durchführung der Reaktion mit Hydrazin im Überschuß.

Dabei fällt zunächst ein kristallines Hydraziniumsalz aus,

aus dem sich durch vorsichtiges Ansäuern als Hauptprodukt das 2-Aminoisochinolon **98a** gewinnen läßt.

Aus dem Filtrat konnte ich in 20proz. Ausbeute das zweite Produkt, das 2,3-Benzodiazepin **97a**, isolieren.



Bei Raumtemperatur führt die Umsetzung des Benzylisocumarins **92** mit 1,2 Äquivalenten Hydrazin in Ethanol zu einem anderen Ergebnis.

Es entsteht ein kristallines Produkt, dessen Molpeak wie bei **97a** und **98a** laut MS bei m/z 294 liegt, dessen IR-Spektrum aber

neben einer breiten Bande zwischen 3360 und 3150 cm^{-1} nur eine einzige breite Carbonylbande bei 1660 - 1640 cm^{-1} zeigt.

Die Verbindung löst sich nicht in 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, jedoch leicht in 5proz. Natronlauge, aus der sie durch Ansäuern unverändert wieder ausgefällt wird.

Im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) (Abbildung 32) verschwinden zwei Signale nach H/D-Austausch: ein Singulett bei 10,3 ppm (NH) und ein Singulett bei 6,84 ppm (OH). Ein deutliches AB-System - $\delta_{\text{A}} = 3,47$ und $\delta_{\text{B}} = 3,08$ ppm mit $J_{\text{AB}} = 14$ Hz (Siebenring) - und ein Singulett bei 3,15 ppm (vermutlich AB-System mit $\delta_{\text{A}} \approx \delta_{\text{B}}$) belegen die beiden Methylengruppen des tetracyclischen O,N-Acetalstals 101a .

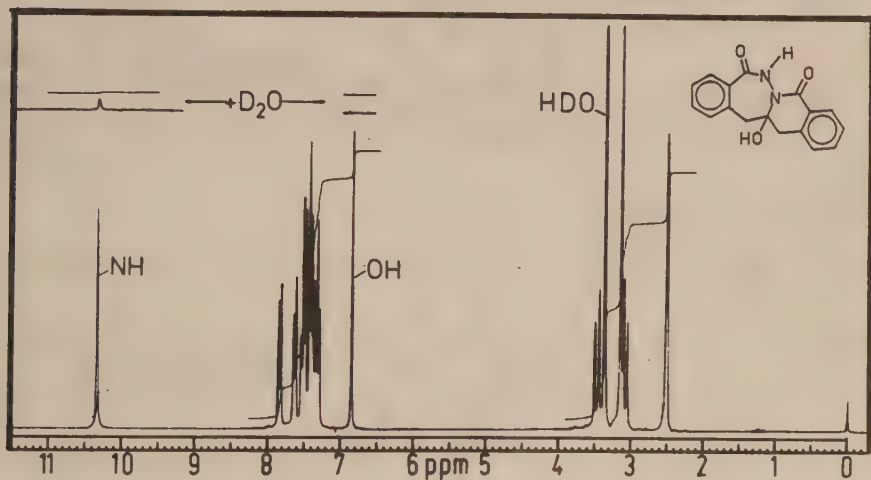
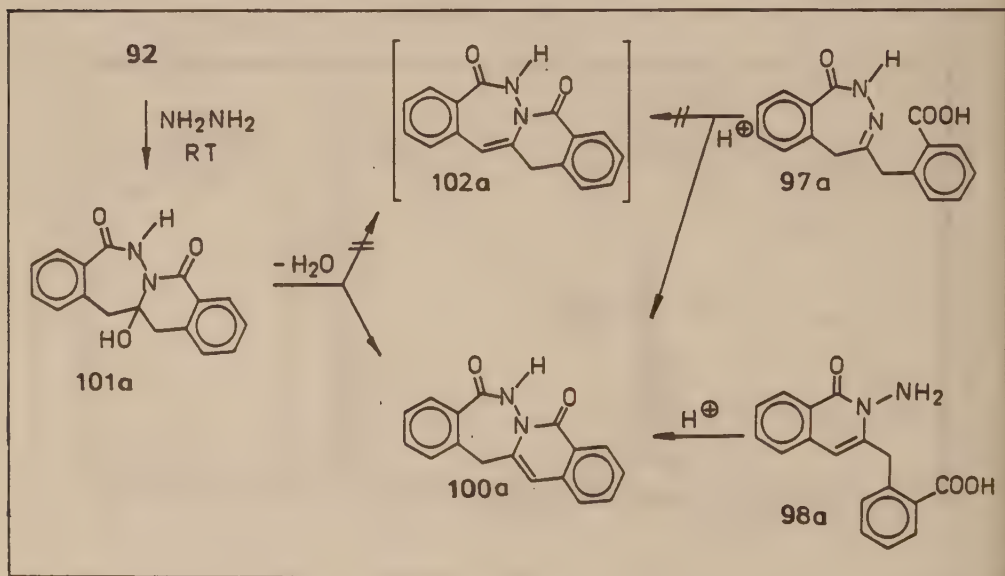


Abb. 32 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 101a in $[\text{D}_6]$ DMSO

Die O,N-Acetalstruktur bleibt beim Erhitzen von 101a in wäßrigen Säuren stabil. Die Dehydratisierung zu 100a gelingt durch Erhitzen in Toluol am Wasserabscheider unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure.

Das Massenspektrum von 100a zeigt den Molpeak - zugleich Basis-

peak - bei m/z 276 . Carbonylbanden bei 1670 und 1648 cm^{-1} im IR-Spektrum sowie Signale für NH bei 10,9 ppm, =CH- bei 6,8 ppm und eine Methylengruppe (AB-System: $\delta_A = 4,57$ und $\delta_B = 3,92$ ppm ; $J_{AB} = 14$ Hz) im Protonenresonanzspektrum* sichern die Struktur des Isochinobenzodiazepins **100a** . Die Größe der Kopplungskonstante spricht gegen die Alternativstruktur **102a**. Der Befund, daß sich **100a** durch kurzes Erhitzen in Salzsäure sowohl aus **97a** als auch aus **98a** darstellen läßt, ist ein weiterer Beleg für die Lage der Doppelbindung ($C_{13} = C_{13a}$) in **100a** .



In Analogie zum strukturverwandten Isochinophthalazin **52** zeichnet sich auch das Isochinobenzodiazepin **100a** durch hervorragende Hydrolysestabilität aus. Erhitzen in 5proz. Natronlauge oder in Natriummethanolat/Methanol führt zur Deprotonierung des N-6.

Das konnte ich durch anschließende Methylierung mit Methyljodid zum N-Methylderivat **100b** zeigen.

Die spektralen Daten von **100b** weisen wie erwartet große Über-

* in $[\text{D}_6]$ DMSO

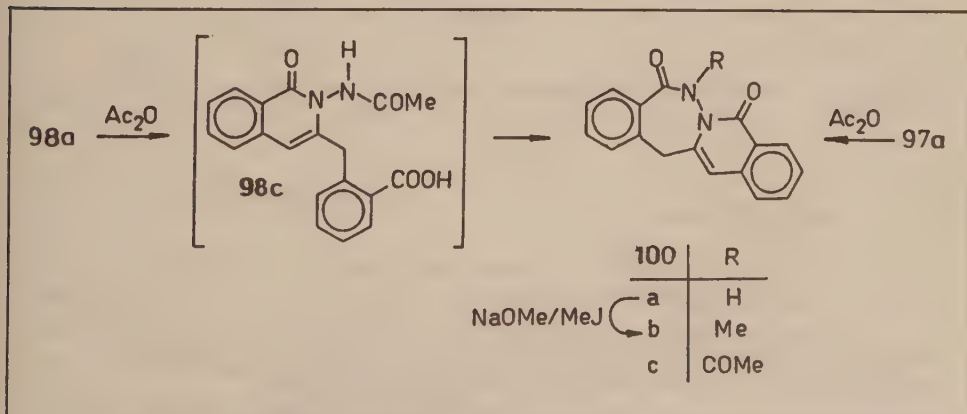
einstimmung mit **100a** auf und beweisen das intakte Isochino-
benzodiazepinsystem. Durch fehlende NH-Signale im IR- und
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) sowie durch ein Singulett bei 3,45
ppm für die Methylprotonen wird die N-6-Methylsubstitution be-
legt.

Das Isochinobenzodiazepin **100a** erwartete ich auch als Produkt
der Umsetzungen von **97a** und **98a** mit Acetanhydrid.

Während Erhitzen von **97a** in Ac_2O tatsächlich **100a** liefert, führt
die entsprechende Reaktion aus **98a** - möglicherweise über das
N-Acetylaminoisochinolon **98c** - zum 6-Acetyl-isochinobenzodi-
azepin **100c**.

Die Strukturunterschiede zu **100a** und **100b** werden im IR-Spektrum
von **100c** durch das Auftreten dreier Carbonylbanden bei 1720 und
 1700 cm^{-1} (Acetyl- bzw. Siebenring-Carbonyl) sowie 1672 cm^{-1}
(Isochinolon) deutlich.

Im Protonenresonanzspektrum von **100c** (CDCl_3) (Abbildung 33)
werden die Methylprotonen als Singulett bei 2,81 ppm regi-
striert.



3.6.1.3. Spirodiisocumarin

Aus dem Spirodiisocumarin **84** und Hydrazin entsteht in 85proz. Aus-
beute nur ein Produkt, das Aminoisochinolon **98a**.

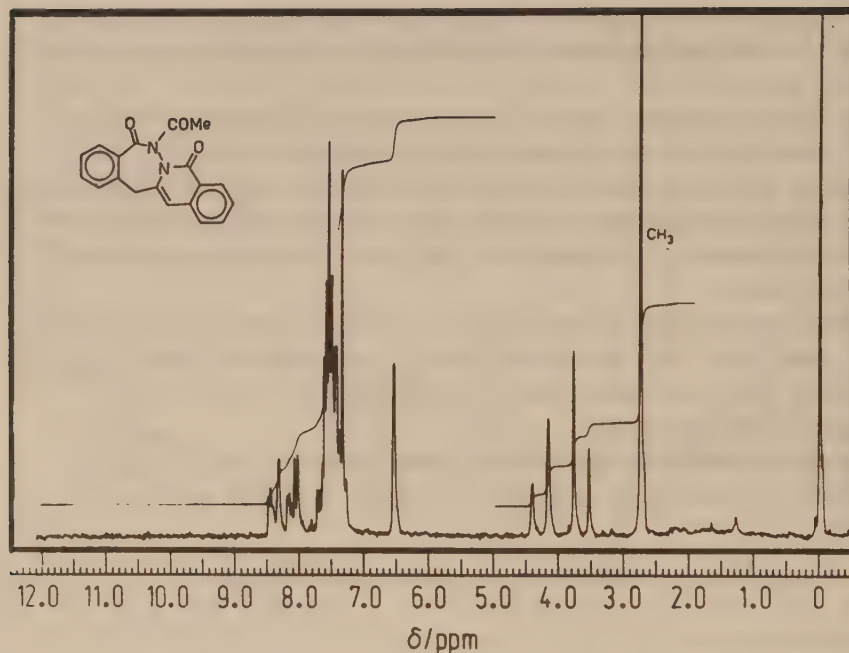


Abb. 33 : 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 100c in CDCl_3 ,

3.6.2. Methylhydrazin

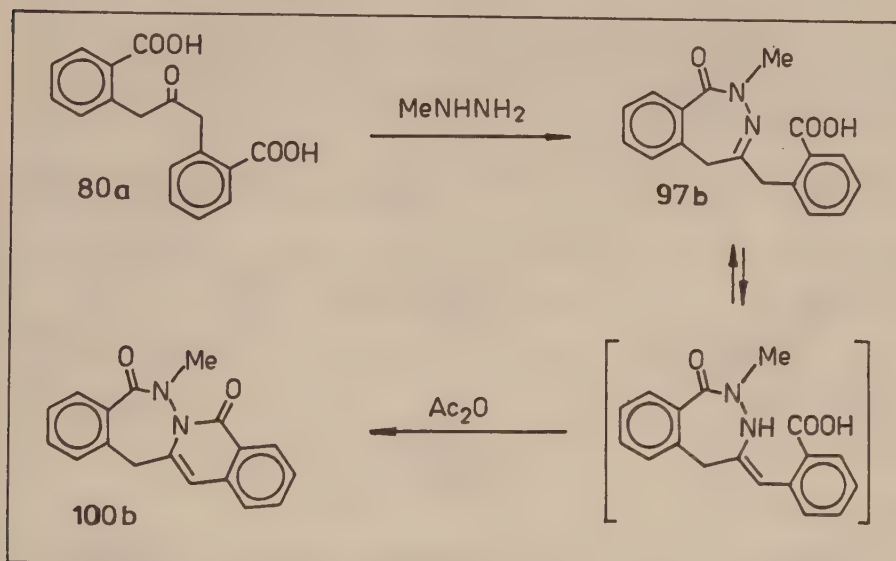
3.6.2.1. Homodicarbonsäure

Ausgehend von der Reaktion der Dicarbonsäure 30 mit Methylhydrazin, bei der ein Methylphthalazinon entsteht ²⁷⁾, erwartete ich bei der Umsetzung der Homodicarbonsäure 80a mit Methylhydrazin in der Siedehitze die Bildung des N(2)-Methylbenzodiazepinons 97b.

Die spektralen Daten des nach sorgfältiger Reinigung in 70proz. Ausbeute erhaltenen Produktes stehen in guter Übereinstimmung mit der Struktur 97b. Das verdeutlicht der Vergleich mit den

spektralen Daten von **97a** . Das Signal für die N-Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) bei 3,3 ppm ist gut mit einer Methyamidstruktur vereinbar ²⁷⁾ .

Die Methylsubstitution im Benzodiazepinon **97b** erschwert gegenüber **97a** eine Cyclisierung zum Isochinobenzodiazepin **100b** . Der Ringschluß gelingt durch Erhitzen von **97b** in Acetanhydrid, nicht aber in Salzsäure.



3.6.2.2. Benzyloisocumarin

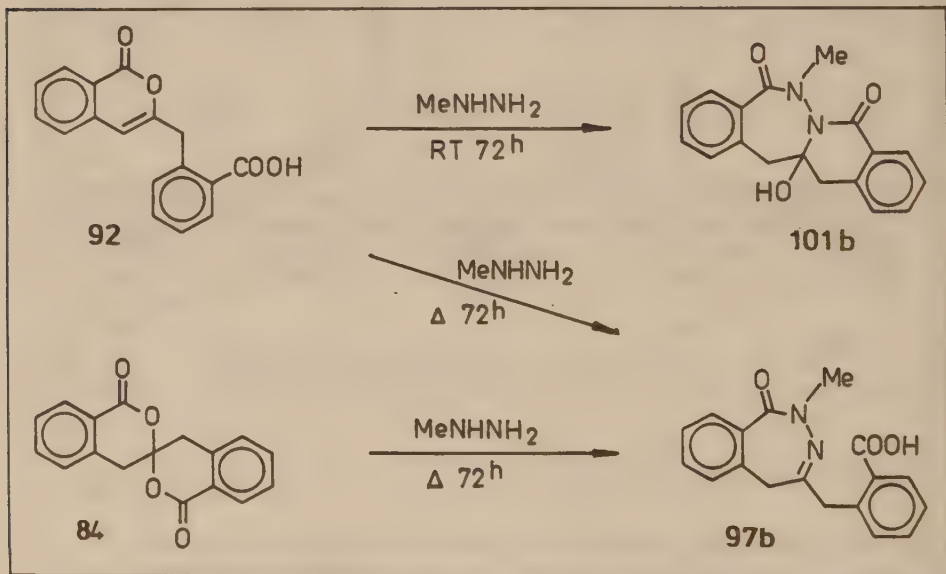
In der Siedehitze reagiert das Benzyloisocumarin **92** auch mit Methylhydrazin zu einem Gemisch aus mehreren Produkten. Nach verlängerter Reaktionszeit konnte ich aus dem Ansatz durch SC das Benzodiazepinon **97b** vom Edukt **92** und Nebenprodukten trennen und in 20proz. Ausbeute isolieren.

Nach Umsetzung von **92** bei Raumtemperatur mit Methylhydrazin erhielt ich nach 72-stündiger Reaktionszeit und sc Abtrennung nicht umgesetzten Eduktes eine farblose Verbindung.

Der Vergleich der spektralen Daten mit denen des O,N-N-Acetals **101a** sichert die Struktur des Methylderivates **101b**. Die Methylprotonen erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) bei 3,35 ppm, das OH-Proton als scharfes Singulett (austauschbar) bei 7,0 ppm.

3.6.2.3. Spirodiisocumarin

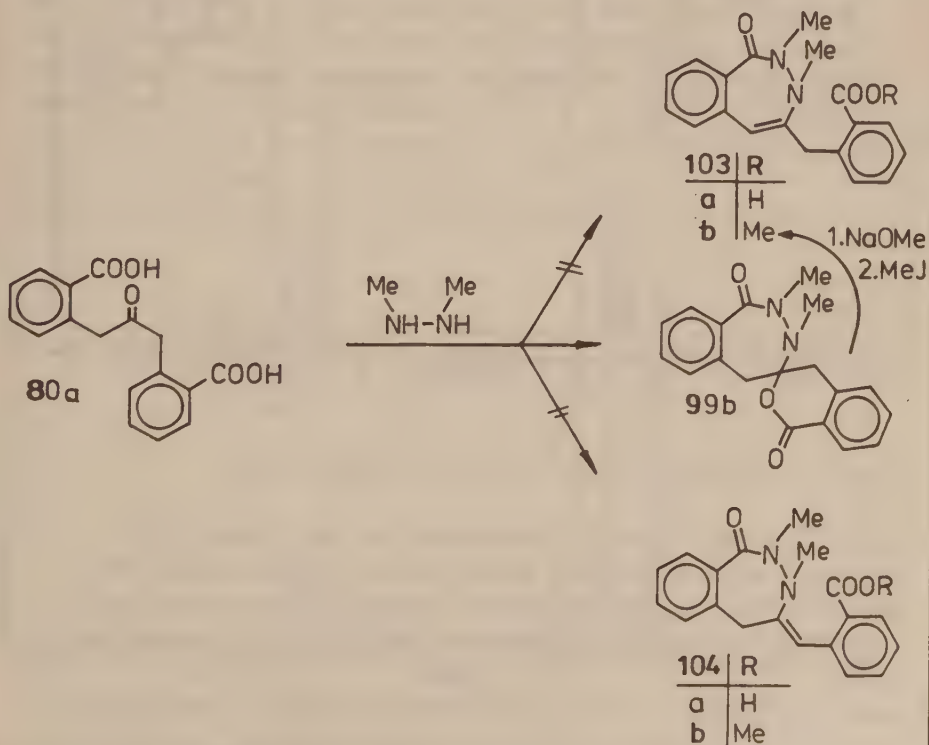
Auch nach mehrtägigem Erhitzen setzt sich das Spirodiisocumarin **84** in Ethanol mit Methylhydrazin nur unvollständig zum Benzodiazepinon **97b** um.



3.6.3. N,N'-Dimethylhydrazin

Weder das Benzylisocumarin **92** noch das Spirodiisocumarin **84** lassen sich in Ethanol mit N,N'-Dimethylhydrazin zur Reaktion bringen.

Ein DC des Reaktionsansatzes der Homodicarbonsäure **80a** mit N,N'-Dimethylhydrazin weist dagegen nach 12stündiger Reaktionszeit die Entstehung eines lipophilen Produktes nach. Nach sc Reinigung erhielt ich eine farblose Verbindung, aus deren Massenspektrum (Molpeak bei m/z 322) und Elementaranalyse sich die Summenformel $C_{19}H_{18}N_2O_3$ ergibt und für deren Struktur drei Möglichkeiten in Frage kommen, die Spiroverbindung **99b** und die Säuren **103a** bzw. **104a**.



Die Schwerlöslichkeit der Substanz in 5proz. Natriumhydrogen=carbonatlösung sowie das Fehlen einer Säure-OH-Bande im IR-Spektrum machen eine Säurestruktur **103a** oder **104a** unwahrscheinlich. Für die Spiroverbindung **99b** sprechen Carbonylbanden bei 1700 cm^{-1} (Lacton) und 1643 cm^{-1} (Lactam) ebenso, wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) (Abbildung 34) mit Signalen für zwei Methylen=gruppen, die als AB-Systeme mit unterschiedlichen Kopplungs=konstanten registriert werden. Bei $\delta_A = 3,38$ und $\delta_B = 2,98$ ppm erscheinen die Methylenprotonen im Sechsring ($J_{AB} = 16,4\text{ Hz}$), bei $\delta_A = 3,33$ und $\delta_B = 2,94$ ppm die im Siebenring ($J_{AB} = 13,9\text{ Hz}$). Die beiden Singulets bei 3,44 und 2,7 ppm sind den N-Methyl=protonen zuzuordnen.

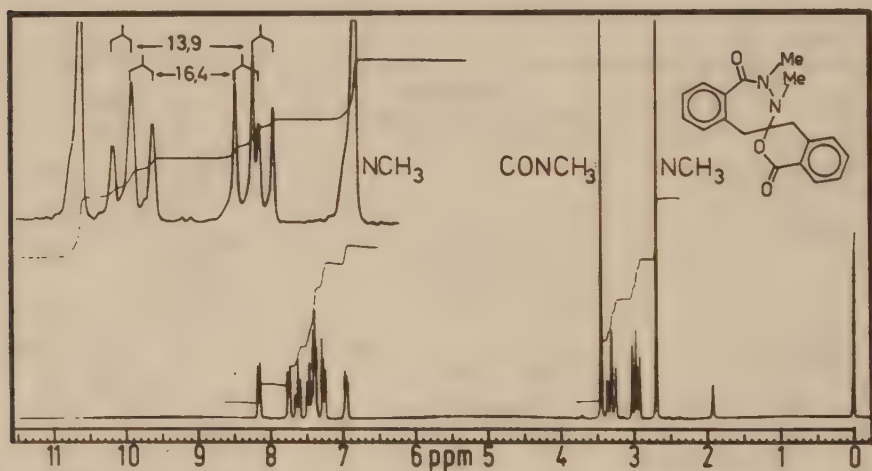


Abb. 34 : 250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **99b** in CDCl_3

Die Darstellung eines O,N-N-Acetals bzw. der Säuren **103a** oder **104a** durch alkalische Hydrolyse der Spiroverbindung **99b** gelang nicht. Nach Ansäuern einer durch Erhitzen von **99b** in wässriger Natronlauge entstandenen Lösung erhielt ich das Edukt zurück.

Durch Behandlung von **99b** mit Natriummethanolat in Methanol und

anschließender Methylierung mit Methyljodid gelangte ich zu einer Verbindung, deren Molpeak im Massenspektrum bei m/z 336 liegt. Das IR-Spektrum mit Carbonylbanden bei 1720 und 1625 cm^{-1} paßt auf die Struktur eines ringoffenen Esters **103b** oder **104b**. Auffällig ist im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) die geringe Differenz in der chemischen Verschiebung der N-Methylprotonen, die bei 2,78 und 2,69 ppm zur Resonanz kommen. Die Amidmethylsignale erscheinen in 2-Methyl-2,3-benzodiazepinonen²⁷⁾ wie auch z.B. in **97b** bei um 0,4-0,8 ppm tieferem Feld (Abbildung 35). Bei Annahme der Struktur **103b** könnte diese Hochfeldverschiebung verständlich werden. Die endocyclische Doppelbindung führt zu einer Konformationsänderung, wodurch der Einfluß des Carbonylsauerstoffes auf die Amidmethylgruppe verringert wird. Gut mit der Struktur **103b** vereinbar ist auch die chemische Verschiebung des Methinprotons, das bei 5,99 ppm registriert wird. Weiterhin stimmt die chem. Verschiebung der Methylenprotonen, die als AB-System bei $\delta_A = 4,06$ und $\delta_B = 3,98$ ppm mit $J_{AB} = 15,6$ Hz erscheinen, gut mit der bei exocyclischen Methylengruppen zu beobachtenden Verschiebung überein. Ein Singulett für drei Protonen bei 3,79 ppm ist der Methylesterstruktur zuzuordnen.

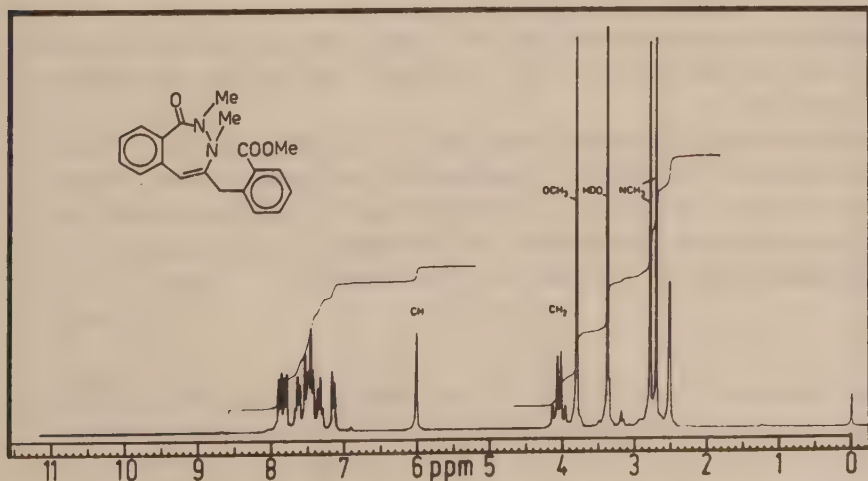


Abb. 35 : 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **103b** in $[\text{D}_6]$ DMSO

3.7. Pharmakologische Untersuchungen

Untersuchungen der synthetisierten neuen Verbindungen auf pharmakologische Wirkungen stehen zum großen Teil noch aus. Bedingt durch die ausreichende Wasserlöslichkeit konnte die Spirodihydroxamsäure **74a** in einem präklinischen Screening-System für potentielle Cytostatika* auf ihre cytotoxische Wirkung untersucht werden.

Es wurden vier verschiedene Zellstämme als Testsysteme eingesetzt:

1. GM-CFC (Maus-Knochenmarkszellen)
2. M-1 (Maus : myeloblast. Anämie-Zellen)
3. PHA-stimulierte menschliche Lymphozyten (T-Lymphoz.)
4. L 1210 (Maus: lymphat. Leukämie-Zellen)

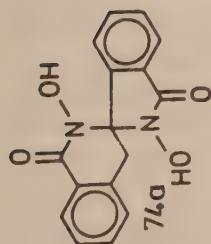
Es sollte also gezeigt werden, ob sich die Toxizität von **74a** in Abhängigkeit von der Konzentration für normale lymphatische bzw. myelotische Zellen von der für die entsprechenden Tumorzellen unterscheidet.

Bei 10^{-3} Mol/l ist eine absolut cytotoxische Wirkung auf sämtliche untersuchten Zelltypen festzustellen.

Eine molare Konzentration von 10^{-4} Mol/l führt dagegen zu signifikanten Unterschieden in der Toxizität von **74a** für die einzelnen Systeme.

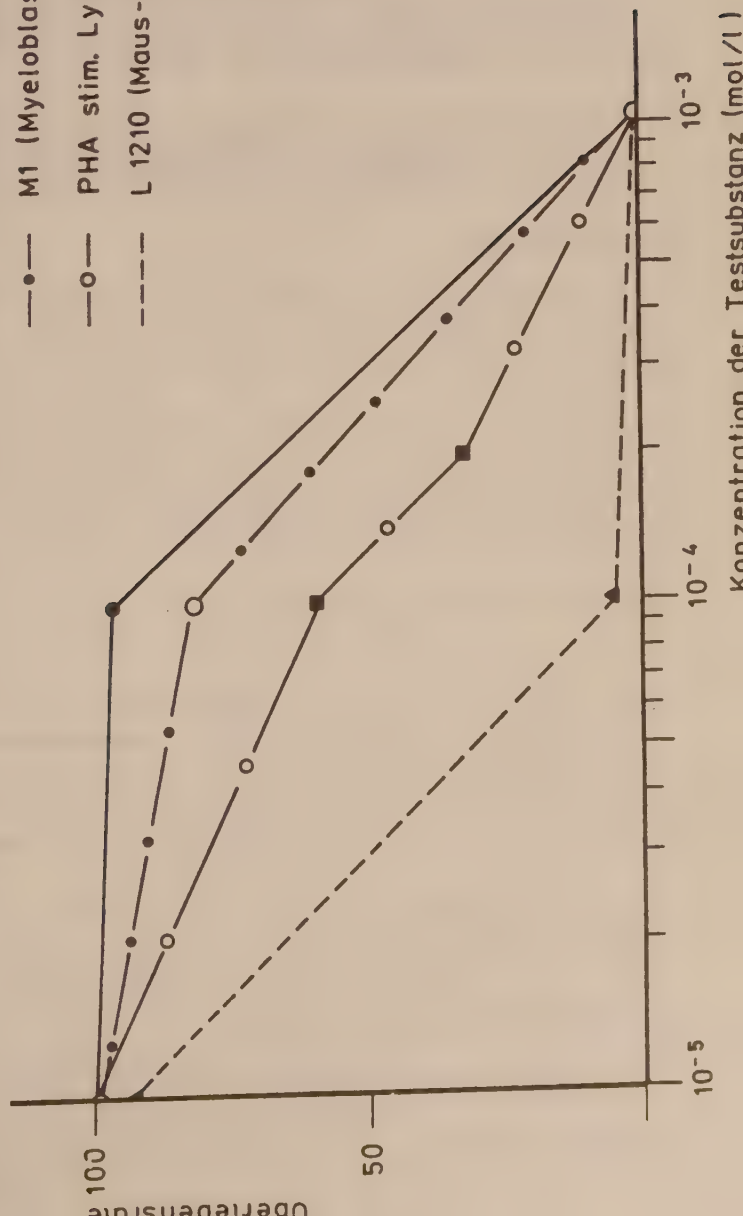
Während nur wenige myelotische Zellen abgetötet werden, wobei sich zwischen normalen und Tumorzellen nur ein geringer Unterschied ergibt, sind bei den lymphatischen Zellen deutlich cytotoxische Effekte zu erkennen, die besonders ausgeprägt bei den leukämischen L 1210 Zellen zutage treten.

* Die Untersuchungen wurden im Arbeitskreis von Prof.Dr.H.R.Maurer am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin von Dr.F.Ali-Osman durchgeführt. Von Dr.Ali-Osman⁷⁹⁾ auf der Basis der Agar-Kapillartechnik von Maurer et al.⁸⁰⁻⁸³⁾ entwickelte Kultursysteme zur Klonierung von Tumoren wurden als Testsysteme eingesetzt.



Testsystem

- GM-CFC (Maus-Knochenm.)
- M1 (Myeloblastische Zellen)
- PHA stim. Lymphozyten
- L 1210 (Maus-Lympholeuk.)



Dieser Befund sollte Anlaß zu weiteren, noch durchzuführenden Untersuchungen sein.

Dabei sollte:

1. - falls Konzentrationen von 10^{-4} Mol/l physiologisch erreichbar sind - die antileukämische Wirkung von **74a** in vivo
2. **74a** in einem B-Lymphozyten-Testsystem auf die Wirksamkeit als Immunsuppressivum

überprüft werden.

4. Z U S A M M E N F A S S U N G

Umsetzungen der 1,4-Dicarbonylverbindung **14a** bzw. des Lactons **13** mit Hydroxylamin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen liefern neben dem Benzoxazinon **16** das N-Hydroxyisoindolinon **18** .

Die 1,5-Dicarbonylverbindung **23** ergibt mit Hydroxylamin ein Oxim, das zum N-Hydroxyisochinolon **26a** cyclisiert werden kann. **26a** ist auch durch Umsetzung des Isocumarins **22** mit Hydroxylamin darstellbar.

Mit Hilfe dieser Modellreaktionen kann die Benzoxazinonstruktur **32a** für ein von *Ephraim* 1891 aus der Dicarbonsäure **30** und Hydroxylamin erhaltenes Reaktionsprodukt gegenüber der Benzoxazepinonstruktur gesichert werden.

Anders als die Tricarbonylverbindung **30** reagieren deren Lactone: Aus dem Isocumarin **47** und Hydroxylamin sind die N-Hydroxyisochinolone **33b,c** zugänglich, aus dem Spirodilacton **61** entsteht mit Hydroxylamin neben **32a** und **33a** das N-Hydroxyisoindolinon **66** .

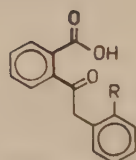
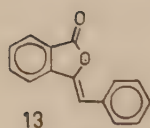
Reaktionen von **30** bzw. **61** mit einem Überschuß an Hydroxylamin führen über **32a** zur Spirodihydroxamsäure **74a** .

32a läßt sich zum Isochinobenzoxazin **53** dehydratisieren, dessen O-Acylhydroxamsäurestruktur durch Nucleophile leicht gespalten werden kann. Dabei entstehen Derivate des N-Hydroxyisochinolons **33** : durch alkalische Hydrolyse die Säure **33a** , mit Alkoholen die Ester **33b,c** , mit Hydrazin das Hydrazid **55** und mit Benzylamin das Benzylamid **56** .

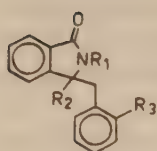
Durch Behandeln des Benzoxazinons **32a** mit ethanolischer KOH ist ein Oxim-Dicarboxylat zugänglich, das mit Acetanhydrid zu den Spiro-O-acetylhydroxamsäuren **36b** und **37b** reagiert.

Die reduktive Spaltung der N-O-Bindung in **32a** führt mit Zink in Eisessig unter Ringverengung zum Isoindolinon **43a** ; bei der katalytischen Hydrierung von **32a** wird dagegen über die Spiroverbindung **50** das bekannte Isochinolon **49** gebildet.

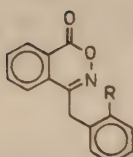
Acylierungsreaktionen der cyclischen Mono- und Dihydroxamsäuren werden vorgestellt.



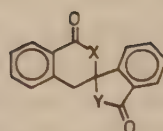
R	H	COOH
---	---	------



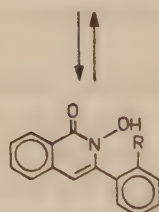
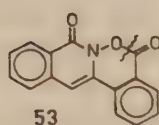
R ₁	OH	OH	H
R ₂	OMe	OH	H
R ₃	H	COO [⊖]	COOH



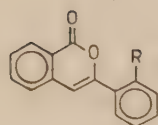
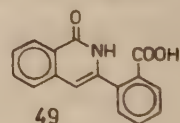
R	H	COOH
---	---	------



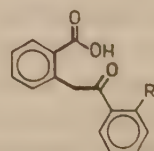
X	O	NOR	O	NH	NOR
Y	O	O	NOR	O	NOR



R	H	COOR	CONH NH ₂	CONHCH ₂ Ph
---	---	------	-------------------------	---------------------------



R	H	COOH
---	---	------



R	H	COOH
---	---	------

Die "Homodicarbonsäure" **80a** reagiert mit Hydroxylamin zum Oxim, das mit Acetanhydrid das Isochinolon **83d** , bei thermischer Belastung aber das 3-Isobenzofuranyl-isochinolon **90** ergibt.

Durch Reaktion der Lactone von **80a** , des Isocumarins **92** bzw. des Spirodiisocumarins **84** mit Hydroxylamin ist die Hydroxamsäure **83a** zugänglich, die zum Isochinobenzoxazepin **85** cyclisiert werden kann.

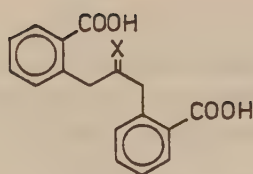
Aus **80a** , **92** oder **84** und Ammoniak läßt sich das Isochinolon **93a** darstellen, bei schonender Aufarbeitung kann daneben die Spiroverbindung **95** isoliert werden. Dehydratisierung von **93a** führt zum Dibenzochinolizin **95** .

80a setzt sich mit Hydrazin bzw. Methylhydrazin zu den 3-Benzyl-2,3-benzodiazepinonen **97a,b** um, mit sym.-Dimethylhydrazin entsteht die Spiroverbindung **99b** .

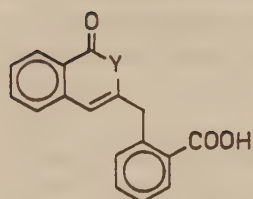
Das Benzylisocumarin **92** reagiert mit Hydrazin bzw. Methylhydrazin bei Raumtemperatur zu Derivaten des O,N-N-acetalischen Tetra-cyclus **101a,b** , in der Siedehitze entsteht neben **97a,b** das 2-Aminoisochinolon **98a** , das auch aus **84** mit Hydrazin zugänglich ist.

97a,b , **98a** oder **101a** lassen sich in die hydrolysestabilen Isochinobenzodiazepine **100a-c** überführen.

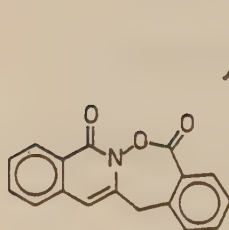
Ein in-vitro-Test der Spirodihydroxamsäure **74a** gibt Hinweise auf antileukämische und immunsuppressive Wirkungen.



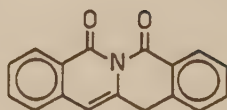
	80a	82
X	O	NOH



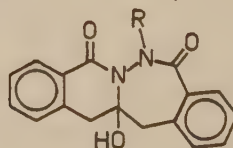
	92	83	93a	97	98a
Y	O	NOR	NH	NRNH	NHNH ₂



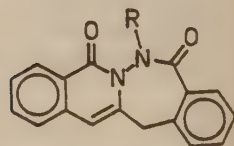
85



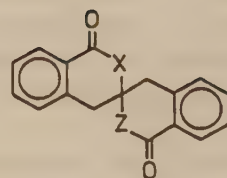
94



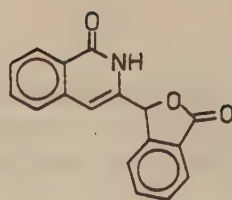
101a,b



100a-c



	84	95	99b
X	O	O	O
Z	O	NH	-N-N- Me Me



90

5. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben :

SCHMELZPUNKTE: Linström-Schmelzpunktsblock; nicht korrigiert

ELEMENTARANALYSEN: Institut für Pharmazie der Freien Universität
Berlin

IR-SPEKTREN: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297; KBr-Preßlinge

^1H -NMR-SPEKTREN: Bruker Geräte WP60 und WM 250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben.

^{13}C -NMR-SPEKTREN: Bruker WM 250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben

UV-SPEKTREN: Varian Techtron 635; sh = Schulter

MASSENSPEKTREN: Varian MAT CH-7A; Ionisierungsenergie 70 eV

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE: DC-Alu-Folien beschichtet mit Kieselgel F_{254} (MERCK); Detektion unter UV-Licht

Fließmittel (ml/ml):

1. Chloroform / Aceton	85+15
2. Toluol / Essigester / Ameisensäure	35+65+5
3. Toluol / Essigester	25+75

SÄULENCHROMATOGRAPHIE: Kieselgel 0,063-0,2 mm (MERCK); neutrales Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe I (WOELM) in den angegebenen Elutionsmitteln.

LÖSUNGSMITTEL: Ethanol (benzinvergällt), Petrolether (Siedebereich 40-60°C)

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der FU Berlin danke ich für ihre oft hilfreiche Unterstützung und Zusammenarbeit.

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)

Herstellung einer Lösung von freiem Hydroxylamin in absol. Methanol

0,46 g (20 mmol) Natrium werden in 5,0 ml absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1,39 g (20 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 15,0 ml absol. Methanol vereinigt, 5 min bei Raumtemp. gerührt und filtriert. 1 ml Lösung entspricht 33 mg (1 mmol) Hydroxylamin.

Allgemeine Arbeitsvorschriften für Umsetzungen mit Hydroxylamin

AAV 1

10 mmol der Carbonylkomponente werden mit 12 ml Hydroxylamin-Lösung in 100 ml absol. Methanol 18 h unter Rückfluß erhitzt.

AAV 2

Lösungen von 10 mmol Carbonylkomponente und 12 mmol Hydroxylaminhydrochlorid in 2proz. Natronlauge werden vereinigt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der nach Ansäuern mit 3N-Salzsäure ausgefallene Niederschlag wird wie angegeben umkristallisiert.

AAV 3

10 mmol der Carbonylkomponente werden in 100 ml absol. Methanol suspendiert und nach Zusatz von 50 ml Hydroxylamin-Lösung 36 h unter Rückfluß erhitzt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften für Umsetzungen mit Hydrazinen

AAV 4

2 mmol der Carbonylverbindung werden in 50 ml absol. Ethanol suspendiert und mit 2,4 mmol Hydrazinkomponente (Methylhydrazin und N,N'-Dimethylhydrazin wurden aus den Hydrochloriden mit äquimolaren Mengen Alkoholat in Ethanol freigesetzt) 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird mit Chloroform aufgenommen und mit gleichen Teilen 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt.

AAV 5

2 mmol der Carbonylkomponente werden mit 10 mmol Hydrazinkomponente in 10 ml absol. Ethanol kurz zum Sieden erhitzt.

AAV 6

2 mmol der Carbonylkomponente werden mit 2,4 mmol der Hydrazinkomponente in 30 ml absol. Ethanol 48 h bei Raumtemperatur gerührt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung von Natriumsalzen

AAV 7

x g Natriumsalz werden in y ml DMF suspendiert und mit überschüssigem Methyljodid 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i.Vak. wird mit Chloroform aufgenommen, mit 2proz. Natriumthiosulfatlösung ausgeschüttelt, die Chloroformphase nach Trocknen über Na_2SO_4 wie angegeben aufgearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von O-Benzoyl-Hydroxamsäuren

AAV 8

1 mmol Hydroxamsäure wird in 2 ml Dioxan mit 0.2 g Benzoylchlorid unter Zusatz von 0.05 g K_2CO_3 (anhydr.) 5 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand in 10 ml 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung suspendiert und mit 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeeengt, der Rückstand wie angegeben umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von O-Acetyl-Hydroxamsäuren

AAV 9

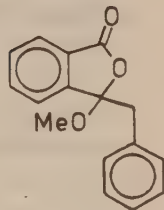
1 mmol Hydroxamsäure wird in Acetanhydrid bis zur Lösung erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird der ölige Rückstand in 5 ml Ether aufgenommen. Nach 3 h wird das auskristallisierte Rohprodukt abgesaugt und wie angegeben umkristallisiert.

Beschreibung der Substanzen (geordnet nach den Kapiteln des theor. Teils)

3-Benzyl-3-methoxy-1(3H)-isobenzofuranon

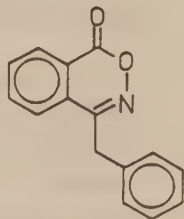
31, 32) (15b)

- a) Nach der Vorschrift von *Marsili und Scartoni* ³¹⁾
aus 2-Phenylacetyl-benzoesäure (15a) durch Erhitzen
in absol. Methanol/H₂SO₄.
- b) ¹H-NMR-kontrollierte Reaktion: 0,22 g (1 mmol)
Benzylidenphthalid (13) werden in CD₃OD unter Er-
wärmen gelöst und nach Zusatz von 1. Tr. Pyridin
5 min zum Sieden erhitzt. Anschließend wird ein
Protonenresonanzspektrum aufgenommen. Wiederholung
nach 24 und 48 h.



4-Benzyl-1H-2,3-benzoxazinon ²⁹⁾ (16)

- a) Aus 13 nach Lösen in 2proz. Natronlauge entsprechend einer Vor-
schrift von *Gabriel* ²⁹⁾.
- b) H⁺-Katalyse : Nach AAV 1 aus 2,21 g Benzylidenphtha-
lid (13) unter Zusatz von 0,7 g (10 mmol) Hydro-
xylaminhydrochlorid. Nach Einengen i. Vak. aus
Ethanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 116°C
(Lit. ²⁹⁾: 116-117°C) Ausb.: 85% d. Th
- c) Nach AAV 1 aus 2,21 g Benzylidenphthalid (13).
Nach Einengen i. Vak. wird sc. (Kieselgel).
Säulendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 35 cm, Tropfgeschw.
40 Tr./min, Elutionsmittel Chloroform.
1. Fraktion: 0,44 g 16



IR (KBr): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1735$ (Lacton)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 8.4-8.1$ (m, 1H, aromat.H-7),
8.0-7.2 (m, 8H, aromat.), 4.4 (s, 2H, CH₂).

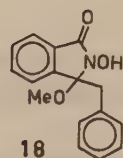
UV (CH₃CN) : $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 291 (4.03), 303 \text{ nm} (3.97)$

MS (140°C) : $m/z = 237 (64\%, \text{M}^+), 220 (19), 208 (17), 193 (77)$

3-Benzyl-2,3-dihydro-2-hydroxy-3-methoxy-1H-isoindol-1-on

(18)

Nach Vorschrift c) zur Darstellung von 16 :
Fraktion 2: 0,98 g 18 aus Aceton/Petrolether
blaßrosa Nadeln vom Schmp. 157°C.
Ausbeute: 37% d.Th.
Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung :
violett



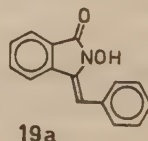
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3140 (breit, OH), 1687 (N-Hydroxylactam)
60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.1 (s, 1H, OH, austauschbar)
7.6-7.0 (m, 9H, arom.), 3.45 und 3.25 (AB, je 1H, $J=13\text{Hz}$, CHH),
2,9 (s, 3H, OCH_3)
62,89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Daten s. Tabelle 4 S.71
MS (80°C) : m/z = 269 (0.8%, M^+), 251 (1), 237 (8), 221 (33),
193 (15), 178 (100)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
(269.3)

Ber.: C 71.4	H 5.61	N 5.2
Gef.: C 71.2	H 5.47	N 5.2

3-Benzyliden-2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-isoindol-1-on³⁷⁾ (19a)

0,27 g (1 mmol) 18 werden in Eisessig bis zur Lösung erhitzt.
Beim Abkühlen kristallisieren nach Zusatz von Wasser farb=lose Nadeln vom Schmp. 190°C aus.
Ausbeute: 0.2 g (85% d.Th.)
Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung:
intensiv violett



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3050 (breit), 2900-2700, 1685 (N-Hydroxylactam) (Lit.: 1685³⁷⁾), 1645
60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.8 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.8-7.5 (m, 9H, arom.), 6.8 (s, 1H, Vinyl-H)
MS (120°C) : m/z = 237 (100%, M^+), 220 (30), 208 (31), 190 (24)
 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ Ber.: C 75.9 H 4.67 N 5.9
(237.3) Gef.: C 75.5 H 4.39 N 5.9

2-Benzoyloxy-3-benzyliden-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (19b)

Nach AAV 8 aus 0.24 g 19a .

Aus Dioxan/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 130°C.

Ausbeute: 0.26 g (75% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1770 (Benzoylcarbonyl), 1715 (Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.3-7.1 (m, 14H, arom.),
6.8 (s, 1H, Vinyl-H)

MS (120°C) : m/z = 341 (39%, M^+), 220 (100)

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Ber.:	C 77.4	H 4.43	N 4.1
(341.4)	Gef.:	C 77.2	H 4.15	N 4.1

2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-benzoesäure (25)

a) Nach AAV 2 aus 2.4 g 23 . Aus Ethanol/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 169°C. Ausbeute: 2.04 g (80% d.Th.)

b) Nach AAV 1 aus 2.4 g 23 . Nach Einengen der Lösung i.Vak. wird der entstandene Rückstand wie oben umkristallisiert.
Ausbeute: 2.17 g (85% d.Th.)

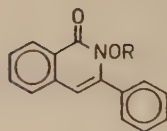
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3250-2500 (assoz.OH), 1690 (COOH)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.5 (mc, COOH, austauschbar),
11.4 (mc, NOH, austauschbar), 8.0-7.1 (m, 9H, arom.), 4.5 (s, 2H, CH_2)

MS (100°C) : m/z = 255 (91%, M^+), 238 (100)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	Ber.:	C 70.6	H 5.13	N 5.5
(255.3)	Gef.:	C 70.4	H 4.95	N 5.6

2-Hydroxy-3-phenyl-1(2H)-isochinolon ^{3,40)} (26a)



26	R
a	H
b	COC ₆ H ₅

- a) Nach der Vorschrift von *Gabriel* ⁴⁰⁾ aus 0.24 g **23** in 10 ml Ethanol. Nach Einengen der Lösung i.Vak. wird der Rückstand 2mal mit 10 ml 5proz. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 3N-HCl angesäuert und mit 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach Trocknen über Na₂SO₄ eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Blaßrosa Nadeln vom Schmp. 137°C (Lit. ^{3,40)}: 137°C)
Ausbeute: 12 mg (5% d.Th.)
- b) Nach *AAV 1* aus 0.22g **22** (1/10 Ansatz). Aufarbeitung wie a).
Ausbeute: 12 mg (8% d.Th.)
Nach 72stündiger Reaktionszeit 24 mg (10% d.Th.)
- c) 0.51 g **25** werden im Reagenzglas 2 h auf 170°C erhitzt (Öl=bad). Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0.43 g (90% d.Th.)

2-Benzoyloxy-3-phenyl-1(2H)-isochinolon

(26b)

Nach *AAV 8* aus 0.24 g **26a** .

Aus Dioxan/Petrolether farblose Plättchen vom Schmp. 173-174°C.
Ausbeute: 0.26g (75% d.Th.).

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1760 (Benzoylcarbonyl), 1672 (Lactam), 1625 (C=C)
60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 8.3 (m, 1H, H-8), 8.0-7.4 (m, 13H, arom.) 6.9 (s, 1H, H-4)

MS (120°C) : 341 (85%, M⁺), 220 (86), 165 (35), 105 (100)

C₂₂H₁₅NO₃

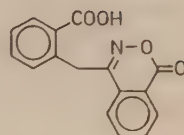
Ber.: C 77.4 H 4.43 N 4.1

(341.37)

Gef.: C 77.0 H 4.15 N 4.0

2-(1-Oxo-1H-2,3-benzoxazin-4-ylmethyl)-benzoesäure (32a)

- a) Nach der Vorschrift von Ephraim⁴³⁾ aus 2.84 g **30**. Aus Aceton/Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln, die sich ab 220°C gelb färben, bei 240°C schmelzen und ab 245°C rekristallisieren (thermische Cyclisierung zu **53**) (Lit.⁴³⁾: 230°C)



Ausbeute: 2.25 g (80% d.Th.)

- b) Aus 2.84 g **30** bzw. aus 2.66 g **61** nach AAV 1. Der farblose, kristalline Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Methanol und Wasser gewaschen.

Ausbeuten: Aus **30** : 2.25 g (80% d.Th.)

Aus **61** : 1.68 g (60% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2800 (OH), 1710-1685 (C=O)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO) : δ/ppm = 12.8 (m, 1H, COOH, austausch=bar), 8.4-7.2 (m, 8H, arom.), 4.7 (s, 2H, CH₂)

MS (180°C) : m/z = 281 (9%, M⁺), 263 (15), 247 (21), 236 (27), 233 (12), 192 (6), 190 (11), 165 (13), 130 (34), 105 (100)

UV (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 291 (4.01, sh), 303 nm. (3.99)

C₁₆H₁₁NO₄

Ber.: C 68.3 H 3.94 N 5.0

(281.3)

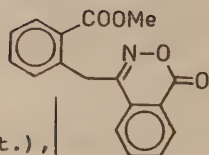
Gef.: C 68.1 H 3.69 N 5.0

2-(1-Oxo-1H-2,3-benzoxazin-4-ylmethyl)-benzoesäuremethylester (32b)

Lösungen von 2.81 g **32a** (10 mmol) und 0.23 g Natrium (10 mmol) in absol. Methanol werden vereinigt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand nach AAV 7 mit 3 ml Methyljodid methyliert.

Die org. Phase wird i.Vak. eingeengt. Der Rückstand liefert aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 168°C.

Ausbeute (bez. auf 32a): 2.65 g (90% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1738 (Benzoxazinon), 1710 (Ester)

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.41 (m, 1H, aromat.), 8.07 (m, 1H, aromat.), 7.9-7.3 (m, 6H, aromat.), 4.79 (s, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3)

MS (80°C) : m/z = 295 (11, M^+), 263 (41), 236 (100), 233 (51)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

Ber.: C 69.1 H 4.44 N 4.7

(295.3)

Gef.: C 69.0 H 4.26 N 4.6

Dikalium-2,2'-(1-hydroximino-1,2-ethandiyl)-bis-benzoat (35)

1.4 g (5 mmol) 32a werden in Ethanol gelöst und mit 10 ml einer 1N ethanol.KOH 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und über P_2O_5 i.Vak. getrocknet. Farbloses Pulver; hygroskopisch.

Ausbeute: 1,6 g (85% d.Th.)

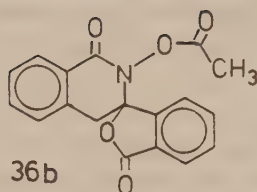
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3500 (NOH), 3400-2800 (assoz.OH),

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 7.7-6.8 (m, 8H, aromat.), 4.5-3.5 (Mischpeak.OH/HDO), 4.1 (s, 2H, CH_2)

2'-Acetoxyspiro[1H,3H-isobenzofuran-1,3' (4'H)-isochinolin]3,1' (2'H)-dion (36b)

1.6 g (4.25 mmol) 35 werden in Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst. Das beim Abkühlen ausgefallene Kaliumacetat wird

abgesaugt, das Filtrat i.Vak. eingeengt.
Aus dem Rückstand erhält man aus Aceton/
Petrolether nach Behandeln mit Aktivkohle
durch fraktionierte Kristallisation (1.
Fraktion und Auslese aus 2. Fraktion) farb-
lose Plättchen vom Schmp. 171°C. Ausbeute:
0.56 g (35% d.Th. ; berechnet auf 32a)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1800 (Acetyl), 1785-1770 (Lacton), 1700 (Lac-
tam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 8.15-7.50 (m, 8H, aromat.) 4.4
und 3.7 (AB, je 1H, $J=17.4$ Hz, CHH), 1.8 (s, 3H, CH_3)

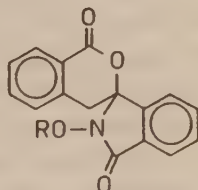
MS (240°C) : m/z = 323 (0.5%, M^+), 281 (100), 263 (17), 249 (33),
237 (26), 233 (29), 207 (15), 165 (34)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. *Tabelle 3* S.69

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	Ber.: C 66.9	H 4.05	N 4.3
(323.3)	Gef.: C 66.6	H 3.75	N 4.1

2'-Acetoxyspiro [1H-2-benzopyran-3(4H), 1'-1H-isoindol]1,3' (2')-
dion (37b)

a) Wie bei 36b beschrieben aus 35 durch Behandeln
mit Acetanhydrid. Auslese aus der 2. Kristall-
fraktion. Farblose Nadelbüschel vom Schmp.
191°C. Ausbeute: 80 mg (5% d.Th.; berechnet auf
32a)



b) Aus 0.32 g 66 (Rohprodukt; ≈ 1 mmol) wird in
Acetanhydrid bis zur Lösung erhitzt. Beim
Erkalten kristallisieren farblose Nadeln aus,
die 2mal mit je 5 ml Wasser gewaschen werden.
Ausbeute: 120 mg (37% d.Th. berechnet auf Roh-
produkt)

37	R
a	H
b	Ac

c) Aus 70 mg (0,25 mmol) **37a** durch kurzes Erhitzen in Acetanhydrid. Beim Abkühlen kristallisiert **37b** aus.

Ausbeute: 40 mg (50% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1800 (Acetyl), 1730 (Lacton und Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.1-7.5 (m, 8H, arom.), 4.25 und 3.40 (AB, je 1H, $J=16.8$ Hz, CHH), 1.6 (OCH₃)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. Tabelle 3 S.69

MS (160°C) : m/z = 323 (0.5%, M⁺), 281 (85), 163 (100), 233 (36), 193 (18), 165 (43)

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

(323.3)

Ber.: C 66.9 H 4.05 N 4.3

Gef.: C 66.6 H 3.87 N 4.3

2'-Hydroxyspiro[1H-2-benzopyran-3(4H),1'-1'H-isoindol]1,3'(2'H)
dion (37a)

0.32 g **66** (Rohprodukt; ≈ 1 mmol) werden in 5ml Wasser suspendiert. Es wird filtriert, das Filtrat mit 1 ml conc. Salzsäure angesäuert und 5 min zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird die Suspension mit Wasser auf 20 ml verdünnt und 2mal mit je 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend i.Vak. eingeengt in Toluol/Ethylacetat (25 + 75) gelöst und sc(Kieselgel).

Säulendurchmesser 10 mm, Füllhöhe 20 cm, Tropfgeschw. 30 Tr./min, Elutionsmittel Toluol/Ethylacetat 25+75

1. Fraktion : Mischfraktion ; 2. Fraktion nach Umkristallisieren aus Aceton/Petrolether: 29 mg **37a** (10% d.Th.; berechnet auf Rohprodukt)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100, 2900-2800 (NOH), 1725 (Lacton), 1705 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.25 (s, 1H, NOH, austausch=

bar), 8.06-7.46 (m, 8H, aromat.), 3.95 und 3.58 (AB, je 1H, J=17 Hz, CHH)

MS (180°C) : m/z = 281 (25%, M⁺), 263 (78), 247 (40), 235 (33)
233 (30), 193 (55), 190 (51), 165 (58)

C₁₆H₁₁NO₄

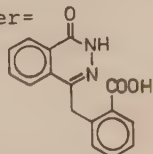
(281.3)

Ber.: C 68.3 H 3.94 N 5.0

Gef.: C 67.9 H 3.70 N 4.8

2-(3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazin-1-ylmethyl)-benzoesäure ²⁷⁾ (40)

0.56 g **32a** (2 mmol) werden in Ethanol suspendiert und nach Zusatz von 0.12 g Hydrazinhydrat (2.4 mmol) 12 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt **40** als feinkristalliner farbloser Niederschlag aus. Schmp. 265-267°C (Lit.: 265-267°C).
Ausbeute: 0.22 g (80% d.Th.)



2-(2,3-Dihydro-3-oxo-1H-isoindol-1-ylmethyl)-benzoesäure (43a)

a)

0.56 g **32a** (2 mmol) werden in 30 ml Eisessig suspendiert und nach Zusatz von 0.26 g Zinkpulver 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird mit siedendem Wasser bis zur Trübung versetzt. Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Aceton/Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 198°C.
Ausbeute: 11 mg (2% d.Th)

b)

0.53 g **44a** ²⁶⁾ (2 mmol) werden in 50 ml Ethanol suspendiert. Nach Zusatz von 50 mg Pd/C-Katalysator wird 2 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration wird das

Filtrat i.Vak. eingeengt. Der Rückstand liefert aus Aceton/
Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 198°C.

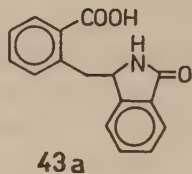
Ausbeute: 0.37 g (70% d.Th)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3220 (NH), 3100-2300 (OH),
1695-1680 (C=O)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 13.5 (m,
1H, COOH, austauschbar), 8.6 (s, 1H, NH, aus =
tauschbar), 7.9-7.1 (m, 8H, arom.), 4.9

(X-Teil eines ABX-Systems, 1H, $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}| = 13.3$ Hz, H-3), 3.47 und
3.28 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, $J_{\text{AB}} = 13$ Hz, $J_{\text{AX}} = 5.8$ Hz,
 $J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, CHH)

MS (150°C) : m/z = 267 (6%, M^+), 249 (38), 221 (3), 190 (3)
165 (2), 132 (52), 118 (100)



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

(267.3)

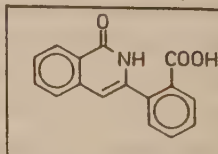
Ber.: C 71.9 H 4.90 N 5.2

Gef.: C 71.7 H 4.86 N 5.2

2-(1,2-Dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure²⁶⁾ **(49)**

a)

0.56 g **32a** (2 mmol) werden in 30 ml Dioxan suspendiert. Nach
Zusatz von 50 mg Pd/C-Katalysator wird 18 h bei Raumtempera=
tur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration wird
das Filtrat i.Vak. eingeengt und der Rückstand 2mal mit 5 ml
Aceton extrahiert. Der verbleibende Rückstand liefert aus Aceton/
Petrolether 0.21 g farblose Nadeln, die sich ab 220°C gelb fär=
ben und ab 280°C unter Zersetzung schmelzen (entspr. Lit.²⁶⁾).
Ausbeute: 40% d.Th.



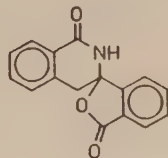
b)

Aus dem bei der katalytischen Hydrierung von **32b**
verbleibenden Rückstand: Umkristallisieren aus

Ethanol/Wasser liefert daraus 0.15 g **49** (25% d.Th. ber. auf **32b**).

Spiro[1H,3H-isobenzofuran-1,3' (4'H)-isochinolin]3,1' (2'H)-
dion (50)

0.59 g 32b (2 mmol) werden wie 32a katalytisch hydriert. Der nach Filtration und Einengen i.Vak. verbleibende Rückstand wird mit 20 ml Ether extrahiert. Beim Stehen kristallisieren aus dem Etherextrakt farblose Nadeln vom Schmp. 145-147°C.
Ausbeute: 0.26 g (50 % d.Th)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3190, 3080, 2940 (NH/CH-Valenz), 1775 (Lacton), 1663 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 9.26 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.04-7.38 (m, 8H, arom.), 3.98 und 3.28 (AB, je 1H, J = 17 Hz, CHH)

MS (120°C) : m/z = 265 (17%, M^+), 247 (100), 221(61), 219 (97)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

(265.3)

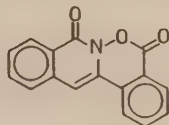
Ber.: C 72.4 H 4.18 N 5.3

Gef.: C 72.1 H 3.85 N 5.2

5,8-Dihydro-isochino[2,3-c][2,3]benzoxazin-5,8-dion (53)

0.56 g 32a oder 33a (2 mmol) werden durch Erhitzen in Acetanhydrid gelöst. Beim Erkalten kristallisiert 53 in gelben Nadeln aus, die bei 279°C schmelzen.

Ausbeute: 0.47 g (90% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1745 (Lacton), 1665 (Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_7]$ DMF) : δ/ppm = 8.6-7.7 (m, 9H, arom.H + H-13)

MS (180°C) : m/z = 263 (100%, M⁺), 247 (90), 233 (95)

C₁₆H₉NO₃

(263.3)

Ber.: C 73.0 H 3.45 N 5.5

Gef.: C 72.8 H 3.16 N 5.4

2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure (33a)

a)

0.59 g **33b** (2 mmol) werden in 10 ml 5proz. Natronlauge durch Erhitzen gelöst. Der nach Ansäuern mit 2N-Salzsäure ausgefallene Niederschlag liefert aus Aceton/Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle blaßrosa Nadeln, die sich ab 145°C gelb färben und bei 275-279°C schmelzen (thermische Cyclisierung zu **53**). Ausbeute: 0.48 g (85% d.Th.)

b)

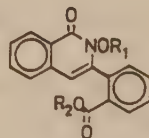
Analog aus 0.62 g **33c**.

c)

Analog aus 0.53 g **53**.

d)

Analog aus 0.06 g **36b** (0.2 mmol) in 2 ml 5proz. Natronlauge.



33	R ₁	R ₂
a	H	H
b	H	CH ₃
c	H	C ₂ H ₅
d	Ac	CH ₃
e	Ac	C ₂ H ₅
f	COPh	H
g	COPh	CH ₃
h	COPh	C ₂ H ₅

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3160 (NOH), 3080-2500 (OH), 1685 (COOH), 1635 (Lactam)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 12.5 (m, 1H, COOH, austauschbar), 10.7 (bs, 1H, NOH, austauschbar), 8.25 (m, 1H, H-8), 8.0-7.3 (m, 7H, aromat.), 6.55 (s, 1H, H-4)

MS (50°C) : m/z = 281 (30%, M⁺), 263 (100)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: dunkelrot

C₁₆H₁₁NO₄

(281.3)

Ber.: C 68.3 H 3.94 N 5.0

Gef.: C 67.9 H 3.66 N 4.7

2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
methylester (33b)

a)

Aus 2.84 g 47 nach AAV 1 . Die Lösung wird i.Vak. bis zur Trübung eingeengt. Beim Stehen scheidet sich ein feinkristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt, mit 10 ml Wasser gewaschen und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert wird. Blaßrosa Nadeln, die sich ab 160°C gelb färben, bei 165°C schmelzen und ab 175°C rekristallisieren.

Ausbeute: 1.65 g (56% d.Th.)

b)

0.27 g 53 (1 mmol) werden in 10 ml absol. Methanol 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i.Vak. eingeengt, der Rückstand aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.25 g (85% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3170 (NOH), 1710 (Ester), 1635 (Lactam)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 10.9 (bs, 1H, NOH, austauschbar)
8.3 (m, 1H, arom.H-8), 8.1-7.3 (m, 7H, arom.), 6.6 (s, 1H, H-4), 3.7 (s, 3H, OCH₃)

MS (140°C) : m/z = 295 (61%, M⁺), 278(1), 263 (48), 247 (100)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: dunkelrot

C₁₇H₁₃NO₄

(295.3)

Ber.: C 69.1 H 4.44 N 4.7

Gef.: C 68.9 H 4.20 N 4.6

2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
ethylester (33c)

Aus 2.84 g **47** nach AAV 1 . Die Lösung wird i.Vak. zur Trockene eingeeengt, mit 30 ml Ethanol aufgenommen und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Der beim Einengen i.Vak. auf 15 ml ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit 10 ml Wasser gewaschen und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

Blaßrosa Nadeln, die sich ab 170°C gelb färben und bei 274-276°C schmelzen. Ausbeute: 1.85 g (60% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3120 (breit, NOH), 1710 (Ester), 1635 (Lacton)
60-MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm = 8.4 (m, 1H, H-8), 8.1-7.3 (m, 7H, aromat.), 6.6 (s, 1H, H-4), 6.2 (mc, Mischpeak HDO/NOH, austauschbar), 4.2 (q, 2H, CH_2), 1.0 (t, 3H, CH_3)

MS (120°C) : m/z = 309 (67%, M^+), 293 (2), 281 (3), 263 (73), 247 (10), 233 (100)

Positive Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: dunkelrot

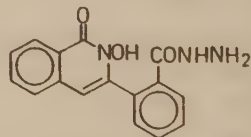
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

(309.3)

Ber.: C 69.9 H 4.89 N 4.5

Gef.: C 69.7 H 4.62 N 4.5

2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
hydrazid (55)



0.53 g **53** (2 mmol) werden in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 0.25 g Hydrazinhydrat (5 mmol) 10 min unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene feinkristalline Niederschlag abgesaugt und mit 20 ml Wasser gewaschen.

Schmp. 187°C unter Gasentwicklung und Gelbfärbung

Ausbeute: 0.47 g (80% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3320-3120$ (OH/NH), 1668 (Hydrazid), 1630 (Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 8.26$ (m, 1H, aromat. H-4), 7.8-7.6 (m, 7H, aromat.), 6.54 (s, 1H, H-4), 3.4 (m, Misch= peak NH/OH/HDO, austauschbar)

MS (160°C) : $m/z = 295$ (4%, M^+), 263 (100)

Positive Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: dunkelrot

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

(295.3)

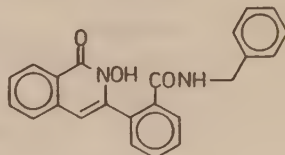
Ber.: C 65.0 H 4.44 N 14.2

Gef.: C 64.7 H 4.20 N 14.0

2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-3-isochinoly)-benzoesäure=
benzylamid (56)

0.27 g **53** (1 mmol) werden in 2ml Dioxan mit 1 ml Benzylamin versetzt und 5 min unter Rückfluß erhitzt. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und anschließend in 10 ml

Wasser gelöst. Nach Ansäuern mit 2N-HCl auf pH 2 wird mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 151-152°C.
Ausbeute: 0.26 g (70% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3260$ (NH), 3050, 1628 (C=O)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 11.1$ (verbreitertes s, 1H, NOH, austauschbar), 8.8 (t, 1H, J=5.8 Hz, NH, austauschbar), 8.27 (m, 1H, aromat. H-8), 7.76-7.49 (m, 7H, aromat.), 7.13-7.05 (m, 5H, aromat.), 4.35 (d, nach Austausch s, 2H, CH_2)

MS (160°C) : $m/z = 370$ (5%, M^+), 354 (2), 336 (2), 263 (54), 247 (45), 233 (21), 219 (8), 205 (5), 190 (13), 130 (7), 107 (100)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: dunkelrot

$C_{23}H_{18}N_2O_3$

(370.4)

Ber.: C 74.6 H 4.90 N 7.6

Gef.: C 74.2 H 4.71 N 7.5

2-(2-Acetoxy-1,2-dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
methylester (33d)

Aus 0.3 g **33b** nach AAV 9 .

Aus Aceton/Petrolether farblose Spieße vom Schmp. 126°C.

Ausbeute: 0.22 g (65% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1800 (Acetyl), 1720 (Ester), 1665 (Lactam)
MS (120°C) : m/z = 337 (5%, M^+), 295 (37), 263 (32), 247 (60),
233 (37), 219 (21), 190 (27), 163 (10), 130 (14), 89 (18),
43 (100)

60-MHz- ^1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm : 8.3 (m, 1H, aromat.H-8),
8.1-7.5 (m, 7H, aromat.), 6.7 (s, 1H, H-4), 3.7 (s, 3H, OCH_3)
1.93 (s, 3H, $COCH_3$)

$C_{19}H_{15}NO_5$

(337.3)

Ber.: C 67.6 H 4.45 N 4.1

Gef.: C 67.3 H 4.28 N 4.1

2-(2-Acetoxy-1,2-dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
ethylester (33e)

Aus 0.31 g **33c** nach AAV 9 .

Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 93°C.

Ausbeute: 0.18 g (50% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1805 (Acetyl), 1725 (Ester), 1660 (Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.5-7.3 (m, 8H, aromat.), 6.4 (s, 1H, H-4), 4.2 (q, 2H, J = 7Hz, $-\text{OCH}_2-$), 1.9 (s, 3H, COCH_3), 1.0 (t, 3H, CH_3)
 MS (140°C) : m/z = 351 (10%, M^+), 309 (78), 263 (100)

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$	Ber.:	C 68.4	H 4.88	N 4.0
(351.3)	Gef.:	C 67.9	H 4.69	N 4.0

2-(2-Benzoyloxy-1,2-dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzo-
oesäure (33f)

Aus 0.28 g 33a nach AAV 8 .

Aus Dioxan/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 207-208°C.

Ausbeute: 0.25g (65% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200-2500 (OH), 1770 (COPh), 1710 (COOH), 1665 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 13.3 (mc, 1H, COOH, aus=tauschbar), 8.3 (m, 1H, aromat.H-8), 8.0-7.4 (m, 12H, aromat.), 6.85 (s, 1H, H-4)

MS (180°C) : m/z = 385 (1%, M^+), 263 (15), 247 (30), 219 (7)

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	Ber.:	C 71.7	H 3.92	N 3.6
(385.35)	Gef.:	C 71.3	H 4.13	N 3.4

2-(2-Benzoyloxy-1,2-dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoe-
säuremethylester (33g)

Aus 0.3 g 33b nach AAV 9.

Aus Dioxan/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 178°C.

Ausbeute: 0.32 g (80% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1770 (COPh), 1718 (Ester), 1670 (Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.4-7.5 (m, 13H, aromat.),
 6.8 (s, 1H, H-4), 3.8 (s, 3H, OCH_3)
 MS (140°C) : m/z = 399 (67%, M^+), 278 (4), 263 (3), 247 (16),
 190 (11), 133 (12), 105 (100)

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

(399.4)

Ber.: C 72.2 H 4.29 N 3.5

Gef.: C 71.9 H 3.95 N 3.5

2-(2-Benzoyloxy-1,2-dihydro-1-oxo-3-isochinolyl)-benzoesäure=
ethylester (33h)

Aus 0.31 g 33c nach AAV 8 .

Aus Dioxan/ Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 145°C.

Ausbeute: 0.33 g (80% d. Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1770 (COPh), 1715 (Ester), 1670 (Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.4-7.4 (m, 13H, aromat.)
 6.8 (s, 1H, H-4), 4.3 (q, 2H, OCH_2), 1.1 (t, 3H, CH_3)
 MS (140°C) : m/z = 413 (11%, M^+), 292 (4), 263 (2), 247 (9),
 190 (10), 165 (13), 133 (11), 105 (100)

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

(413.4)

Ber.: C 72.6 H 4.63 N 3.4

Gef.: C 72.6 H 4.38 N 3.3

2-(1-Oxo-1H-2-benzopyran-3-yl)-benzoesäureanhydrid (58)

1.33 g 47 (5 mmol) werden in 10 ml Acetanhydrid 16 h unter Rück=
 fluß erhitzt. Die Lösung wird i.Vak. eingengt, der ölige Rück=

stand in Aceton gelöst und mit warmem Petrolether bis zur Trübung versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

Farblose Plättchen vom Schmp. 164°C.

Ausbeute: 0.45 g (35% d.Th.)

IR (KBr): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1790, 1725$ (C=O)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 8.2-7.3$ (m, 16H, aromat.), 7.0 (s, 2H, H-4/4')

MS (160°C) : $m/z = 514$ (1%, M^+), 266 (100)

$\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{O}_7$

(514.5)

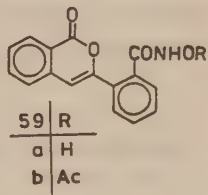
Ber.: C 74.4 H 3.52

Gef.: C 74.2 H 3.15

2-(1-Oxo-1H-2-benzopyran-3-yl)-benzhydroxamsäure

(59a)

- a) 0.15 g 58 (0.3 mmol) werden mit 1 ml Hydroxylamin-Lösung in 20 ml absol. Methanol 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung i.Vak. wird der Rückstand in Aceton gelöst. Beim Stehen kristallisieren farblose Nadeln aus, die abgesaugt, mit 5 ml Ether gewaschen und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert werden. Farblose feine Nadeln vom Schmp. 198-200°C. Ausbeute: 60 mg (35% d.Th.)



- b) 0.26 g 58 (0.5 mmol) werden in 15 ml DMF mit 85 mg (1.2 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 80 mg K_2CO_3 (anhydr.) 20 min unter Rückfluß erhitzt. Der nach Zusatz von Wasser ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute: 0.28 g (50% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} : 3390 (OH), 3210 (NH), 1710 (Lacton), 1640 (Hydroxamsäurecarbonyl)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 15.8 (mc, 1H, NH, austausch=bar), 8.3-7.3 (m, 8H, arom.), 6.5 (s, 1H, H-4), 4.2 (m, Misch=peak OH/HDO, austauschbar)

MS (200°C) : m/z = 281 (31%, M^+), 264 (64), 249 (100)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: rotviolett

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$	Ber.: C 68.3	H 3.94	N 5.0
(281.3)	Gef.: C 68.0	H 3.74	N 4.9

O-Acetyl-2-(1-oxo-1H-2-benzopyran-3-yl)-benzhydroxamsäure (59b)

0.28 g 59a (1 mmol) werden in Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert wird.

Farblose Nadeln vom Schmp. 148°C.

Ausbeute: 0.11 g (35% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3150 (NH), 1785 (Acetyl), 1735 (Lacton), 1662 (Hydroxamsäurecarbonyl)

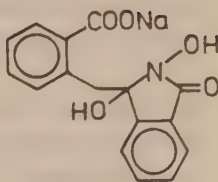
60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.4 (mc, 1H, NH, austauschbar), 8.2-7.6 (m, 8H, arom.), 7.2 (s, 1H, H-4), 2.2 (s, 3H, COCH_3)

MS (140°C) : m/z = 323 (0.5%, M^+), 281 (1), 263 (90), 249 (12), 235 (100)

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	Ber.: C 66.9	H 4.05	N 4.3
(323.3)	Gef.: C 66.8	H 4.02	N 4.4

Natrium-2-(2,3-dihydro-1,2-dihydroxy-3-oxo-1*H*-isoindol-1-ylmethyl)-benzoat

(66)



2.66 g **61** (10 mmol) werden in 200 ml absol. Methanol suspendiert, mit 12 ml Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung versetzt und 36 h bei Raumtemperatur geführt. Nach Einengen i. Vak. auf ca. 50 ml wird der ausgefallene kristalline Niederschlag abgesaugt (**32a** + wenig **61**). Aus dem Filtrat fällt **66** als amorpher Niederschlag aus, der 2mal mit 5 ml kaltem absol. Methanol gewaschen wird (Rohprodukt). Aus DMF/Ether farblose Plättchen, die sich ab 188°C braun färben und ab 195°C zu einem braunen Harz zerfließen.

Ausbeute: 0.48 g (15% d.Th.) Rohprodukt

0.06 g (2% d.Th.) kristallines Produkt

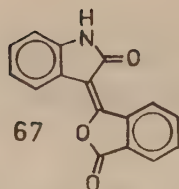
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2200 (OH), 1690-1680 (C=O)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 11.0 (bs, 1H, NH, austauschbar), 10.2 (bs, 1H, OH, austauschbar), 7.7-7.4 (m, 4H, aromat.), 7.10-6.96 (m, 3H, aromat.), 6.5-6.4 (m, 1H, aro=mat.), 3.95 und 2.85 (AB, je 1H, $J = 13 \text{ Hz}$, CHH)
 MS (160°C) : m/z = 281 (11%, $\text{M}^+ - 18$), 263 (100)
 62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. *Tabelle 4 S.71*
 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung : violett

3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isobenzofuran-1-yliden)-2(3*H*)-indolon

(67)

1.48 g (10 mmol) Phthalsäureanhydrid, 1.33 g (10 mmol) 2-Indolin=on und 0.15 g Natriumacetat werden gemischt und bei 190 - 200°C 2 h im Ölbad trocken erhitzt. Der braunrote krümelige Rückstand

wird 2mal mit je 10 ml Methanol ausgekocht und aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert. Rotorange Plättchen vom Schmp. 282-284°C. Ausbeute: 1.97 g (75% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2900 (NH), 1790 (Lacton), 1690 (Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.94 (s, 1H, NH, mit CF_3COOD austauschbar), 9.48-9.46 (m, 1H, arom.), 8.16-7.82 (m, 4H, arom.), 7.45-6.81 (m, 3H, arom.),
 62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 167.9 (s, CON), 165.3 (s, COO), 151.4 (s), 141.5 (s), 136.5 (s), 135.6 (d), 132.7 (d), 129.8 (d), 127.5 (d), 125.6 (d, 2C), 124.7 (s), 121.7 (s+d, 2C), 111.5 (s), 109.6 (d)
 MS (120°C): m/z = 263 (92%, M^+), 235 (5), 219 (100)

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_3$

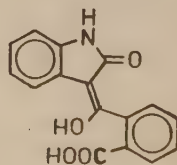
(263.3)

Ber.:	C 73.0	H 3.45	N 5.3
Gef.:	C 72.7	H 3.22	N 5.3

2-[(2,3-Dihydro-2-oxo-indol-3-yliden)-hydroxymethyl]-benzoesäure

(69)

0.26 g 68 (1 mmol) werden in 5proz. Natronlauge unter Erhitzen gelöst. Beim Ansäuern der erkalteten Lösung fällt ein käsiger Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert wird. Blaßgelbe Plättchen vom Schmp. 145-146°C. Ausbeute: 0.18 g (65% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2500 (OH), 1685-1660 (C=O)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.9 (bs, 1H, NH, aus=

tauschbar), 8.2-6.6 (m, 8H, arom.), 5.5-4.5 (m, Mischpeak OH/HDO, austauschbar)

MS (160°C) : m/z = 281 (4.5%, M⁺), 263 (45), 235 (3), 219 (60)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: blau

C₁₆H₁₁NO₄

(281.3)

Ber.: C 68.3 H 3.94 N 5.0

Gef.: C 67.8 H 3.75 N 4.8

2-(2-Hydroxymethyl-benzoyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (70)

1.47 g Phthalimid (10 mmol), 1.34 g Phthalid (10 mmol) und 0.15 g Natriumacetat werden gemischt und bei 190°C 2 h im Ölbad trocken erhitzt. Der gelbbraune Rückstand wird mit 10 ml Ethanol ausgekocht. Der verbleibende Rückstand wird in 30 ml Dioxan zum Sieden erhitzt. Es wird heiß filtriert und bis zur Trübung mit siedendem Wasser versetzt. Beim Abkühlen kristallisieren beigefarbene Nadeln vom Schmp. 256°C aus.

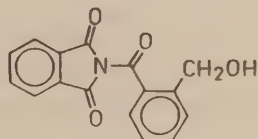
Ausbeute: 0.28 g (10% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3480 (OH), 1765, 1710. (C=O)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 8.06-7.94 (m, 5H, arom.), 7.58-7.25 (m, 3H, arom.), 5.21 (s, 2H, CH₂), 3.5 (Mischpeak OH/HDO)

MS (240°C) : m/z = 281 (13%, M⁺), 262 (100), 235 (25), 207 (24)

Bedingt durch Lösungsmiteileinschluß ergab die Elementaranalyse keine zufriedenstellenden Werte.

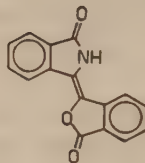


3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isobenzofuran-1-yliden)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(68)

a)

Aus 0.16 g **66** (Rohprodukt $\approx$ 0.5 mmol) sublimieren bei 0.5 Torr^{*}/220-240°C blaßgelbe Nadeln, die ab 320°C unter Zersetzung schmelzen.
Ausbeute: 6 mg (4.5% d.Th.)



* Der Druck wurde mit einem nicht geeichten Manometer gemessen
b)

1.48 g Phthalsäureanhydrid (10 mmol), 1.33 g Phthalimidin und 0.15 g Natriumacetat werden gemischt und bei 220°C 2 h im Ölbad trocken erhitzt. Der braune, krümelige Rückstand wird in 10 ml 5proz. Natronlauge 5 min zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert nicht umgesetztes Isoindolinon aus, das abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit 3N-Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach Trocknen über Na₂SO₄ i.Vak. eingeengt. Aus dem Rückstand sublimieren bei 0.5 Torr/220-240°C 10 mg (0.4% d.Th) **68**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200 (NH), 1775 (Lacton), 1705 (Lactam).

60-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ/ppm = 11.0 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.7-7.6 (m, 8H, arom.)

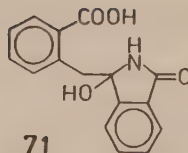
MS (180°C) : m/z = 263 (100%, M⁺), 235 (41), 206 (5), 179 (30), 152 (9), 130 (6), 104 (41), 76 (57)

2-(2,3-Dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1H-isoindol-1-ylmethyl)-benzoesäure

(71)

0.53 g **61** (2 mmol) werden in 200 ml siedendem Ethanol suspendiert, mit 20 ml conc. NH₃ versetzt und bis zum Erkalten gerührt (30 min). Die Lösung wird i.Vak. eingeengt, der Rückstand mit

10 ml Wasser aufgenommen, mit 10proz. Essigsäure schwach angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt und der Rückstand mit Aceton aufgenommen. Der verbleibende Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat mit Ether bis zur Trübung versetzt. Nach längerem Stehen farblose grobe Nadeln vom Schmp. 145°C .



Ausbeute: 160 mg (30% d.Th)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3350$ (OH), 3210 (NH), 3100-2400 (COOH), 1705 (Lactam), 1685 (COOH)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 12.7$ (m, 1H, COOH, austauschbar), 8.6 (s, 1H, NH, austauschbar), 7.6-7.2 (m, 8H, arom.), 6.5 (breites s, 1H, OH, austauschbar), 4.0 und 3.55 (AB, je 1H, $J = 13.1$ Hz, CHH)

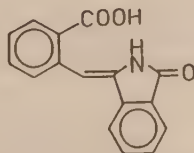
MS (120°C) : $m/z = 265$ (54%, $\text{M}^+ - 18$), 247 (100)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. Tabelle 4 S. 71

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	Ber.: C 67.8	H 4.63	N 4.9
(283.3)	Gef.: C 67.5	H 4.41	N 5.0

2-(2,3-Dihydro-3-oxo-1H-isoindol-1-ylidenmethyl)-benzoesäure ²⁶⁾
(44a)

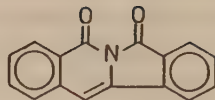
0.14 g 71 (0.5 mmol) werden in Eisessig unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich blaßgelbe Nadeln ab, die sich ab 220°C gelb färben und bei 280°C schmelzen (entspr. Lit. ²⁶⁾).
Ausbeute: 0.1 g (75% d.Th.)



Isoindolo [2,1-b]isochinolin-5,7-dion ²⁶⁾

(73)

0.28 g 71 (1 mmol) werden in Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert 73 in gelben Nadeln aus.
Schmp: 285°C (Zers.); Lit.²⁶⁾: 285°C (Zers.).
Ausbeute: 0.22 g (90% d.Th.)



2,2'-Dihydroxyspiro[isochinolin-3(4H),1'-1'H-isoindol]
1(2H),3'(2'H)-dion

(74a)

Nach AAV 3 :

a)

Aus 2.84 g 30 : Die Lösung wird i.Vak. eingengt, der Rückstand in Aceton suspendiert und das ausgefallene NaCl abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisieren farblose Nadeln, die abgesaugt und mit Aceton gewaschen werden. Aus Aceton/Petrolether farblose feine Nadeln vom Schmp. 225°C (Zers.).

Ausbeute: 2.07 g (70% d.Th.)

b)

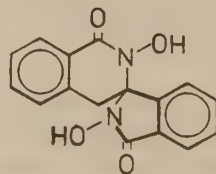
Aus 2.66 g 61 : Aufarbeitung wie a).

Ausbeute : 1.84 g (62% d.Th.)

c)

Aus 2.81 g 32a : Aufarbeitung wie a).

Ausbeute: 2.37 g (80% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200 (NOH), 1705 (Fünfring-Lactam), 1660 (Sechsring-Lactam)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 9.7 (s, 1H, NOH, austauschbar), 9.3 (breites s, 1H, NOH, austauschbar), 8.01-7.24 (m, 8H, arom.), 4.0 und 3.4 (AB, je 1H, J = 17.4 Hz, CHH)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. *Tabelle 3* S.69

MS (180°C): m/z = 296 (5%, M^+), 279 (63), 263 (100)

Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung : rotviolett

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$

(296.3)

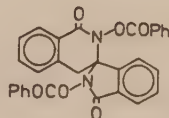
Ber.: C 64.9 H 4.08 N 9.4

Gef.: C 64.9 H 4.28 N 9.0

2,2'-Dibenzoyloxyspiro[isochinolin-3(4H),1'-1'H-isoindol]
1(2H),3'(2'H)-dion (74b)

Nach AAV 8 (hier unter Zusatz von 0.4 g Benzoylchlorid und 0.1 g K_2CO_3 (anhydr.)) aus 0.3 g 74a .

Aus Dioxan/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 198°C. Ausbeute: 0.33 g (65% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1770 (Benzoyl), 1740 (Fünfring-Lactam), 1698 (Sechsring-Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.0-7.2 (m, 18H, aromat.), 4.40 und 3.65 (AB, je 1H, J = 16.8 Hz, CHH)

62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. *Tabelle 3* S.69

MS (150°C) : m/z = 504 (3%, M^+), 383 (34), 262 (68)

$\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$

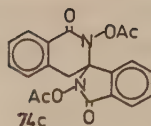
(504.5)

Ber.: C 71.4 H 3.98 N 5.5

Gef.: C 70.9 H 4.29 N 5.2

2,2'-Diacetoxyspiro[isochinolin-3(4H),1'-1'H-isoindol]
1(2H),3'(2'H)-dion (74c)

Nach AAV 9 aus 0.3 g 74a .
 Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln
 vom Schmp. 206°C.
 Ausbeute: 0.32 g (85% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1815, 1795 (Acetyl), 1725 (Fünfring-Lactam), 1685 (Sechsring-Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.3-7.1 (m, 8H, arom.), 4.2 und 3.5 (AB, je 1H, J = 16.5 Hz, CHH), 1.79 und 1.53 (je s, je 3H, COCH_3)
 62.89-MHz- ^{13}C -NMR-Daten s. Tabelle 3 S.69
 MS (200°C) : m/z = 380 (1%, M^+), 338 (80), 321 (3), 296 (45), 279 (100)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$

(380.4)

Ber.: C 63.1 H 4.24 N 7.4

Gef.: C 62.9 H 3.97 N 7.3

2,2'-[2-(2,4-Dinitrophenyl-hydrazono)-1,3-propandiyl]-bis-
benzoesäure (81a)

0.3 g 80 (1 mmol) wird nach der von Knabe²⁵⁾ für die Umsetzung des Dimethylesters beschriebenen Methode mit 0.31 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt.
 Aus Methanol gelborange Nadeln vom Schmp. 220°C.
 Ausbeute: 0.43 g (90% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3310 (NH), 3200-2500 (OH), 1680 (COOH)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.9 (mc, 1H, COOH, austauschbar), 11.1 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.8 (m, 1H, arom.), 8.3-7.2 (m, 10H, arom.), 4.25 (s, 2H, CH_2), 4.0 (s, 2H, CH_2)
 MS (200°C) : m/z = 478 (4%, M^+), 460 (8), 309 (31), 293 (25), 279 (41)

$C_{23}H_{18}N_4O_8$

(478.4)

Ber.: C 57.7 H 3.79 N 11.7

Gef.: C 57.5 H 3.68 N 11.5

2,2'-(2-Hydroximino-1,3-propandiyl)-bis-benzoesäure ⁶⁹⁾

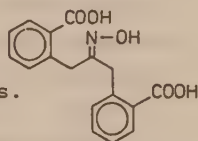
(82)

Aus 0.3 g **80a** (1 mmol) nach AAV 1 (1/10 Ansatz).

Beim Abkühlen kristallisiert **82** in feinen Nadeln aus.

Schmp. 219°C (entspr. Lit.⁶⁹⁾).

Ausbeute : 0.25 g (80% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3270, 3200-2500 (OH), 1680 (COOH)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO) : δ/ppm = 12.8 (mc, 1H, COOH, austausch=bar), 10.8 (m, 1H, NOH, austauschbar), 8.0-7.0 (m, 8H, arom.), 4.0 (s, 2H, CH₂), 3.8 (s, 2H, CH₂)

MS (220°C) : m/z = 313 (17%, M⁺), 295 (32), 278 (52), 260 (33), 248 (13), 232 (50), 204 (22), 135 (83), 118 (38), 105 (41), 89 (54), 77 (100)

$C_{17}H_{15}NO_5$

(313.3)

Ber.: C 65.2 H 4.83 N 4.5

Gef.: C 64.9 H 4.62 N 4.4

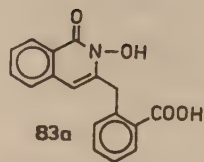
2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure

(83a)

Nach AAV 3 aus 2.8 g **84** .

Die Lösung wird i.Vak. eingeengt und der Rückstand in 5proz.

NaHCO₃-Lösung gelöst. Der beim Ansäuern mit 3N-Salzsäure ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert. Blaßrosa Nadelbüschel vom Schmp. 217°C. Ausbeute: 2.65 g (90% d.Th.)



b)

Nach AAV 1 aus 2.8 g 92

Die Lösung wird i.Vak. auf 50 ml eingengt. **83a** kristallisiert in rosa Nadeln aus, die abgesaugt, mit 10 ml 50proz. Methanol gewaschen und umkristallisiert werden.

Ausbeute: 0.74 g (25% d.Th.)

c)

0.31 g **82** (1 mmol) werden in 15 ml Ethanol unter Zusatz von 5 Tropfen conc. Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abkühlen wird das ausgefallene **84** abgesaugt und das Filtrat mit siedendem Wasser bis zur Trübung versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 60 mg (20% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3300-2500 (OH), 1690 (COOH)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 12.5 (mc, 1H, COOH, austauschbar), 11.1 (m, 1H, NOH, austauschbar), 8.3-8.2 (m, 1H, aromat.), 8.0-7.9 (m, 1H, aromat.), 7.8-7.2 (m, 6H, aromat.), 6.0 (s, 1H, H-4), 4.5 (s, 2H, CH₂)

MS (180°C) : m/z = 295 (76%, M⁺), 277 (100), 260 (53), 232 (80)

C₁₇H₁₃NO₄

(295.3)

Ber.: C 69.1 H 4.44 N 4.7

Gef.: C 68.7 H 4.21 N 4.7

2-(2-Benzoyloxy-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (83b)

Nach AAV 8 aus 0.3 g 83a .

Aus Dioxan/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 210-211°C.

Ausbeute: 0.3 g (75% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2500 (OH), 1768 (Benzoyl), 1690 (COOH), 1675 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.7 (mc, 1H, COOH, aus=tauschbar), 8.2 (m, 1H, aromat.H-8), 8.0-7.4 (m, 12H, aromat.), 6.3 (s, 1H, H-4), 4.65 und 4.35 (AB, je 1H, J = 17 Hz, CHH)

MS (180°C) : m/z = 399 (1%, M^+), 277 (26), 261 (23), 232 (17), 203 (15), 122 (63), 105 (100)

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

(399.4)

Ber.: C 72.2 H 4.29 N 3.5

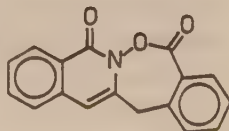
Gef.: C 72.0 H 4.07 N 3.3

14H-Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin-5,8-dion

(85)

0.3 g 83a (1 mmol) werden in Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen kristallisieren blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 225°C aus.

Ausbeute: 80 mg (29% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1760 ("Lacton"), 1675 (Lactam), 1638 (C=C)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.2-8.1 (m, 1H, aromat.), 8.0-7.9 (m, 1H, aromat.), 7.8-7.5 (m, 6H, aromat.), 6.8 (s, 1H, H-13), 4.59 und 4.09 (AB, je 1H, J = 14 Hz, CHH)

MS (180°C) : m/z = 277 (100%, M^+), 247 (38), 232 (52), 203 (56)

C₁₇H₁₁NO₃

(277.3)

Ber.: C 73.6 H 4.00 N 5.0

Gef.: C 73.4 H 3.70 N 4.97

3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isobenzofuran-1-yl)-1(2H)-isochinolinon
(90)

0.63 g **82** (2 mmol) werden 2 h im Ölbad auf 220°C erhitzt. Der Rückstand wird in 20 ml siedendem Chloroform suspendiert.

Nach Filtration wird die Lösung i.Vak. eingedunstet und sc (Kieselgel).

Säulendurchmesser: 20 mm; Füllhöhe 35 cm;

Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 85+15

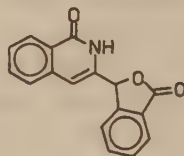
1.Fraktion: Mischfraktion

2.Fraktion : 55 mg Rohprodukt;

Aus Dioxan/Petrolether unter Zusatz von

Aktivkohle farblose Plättchen; Schmelzintervall: 265-270°C.

Ausbeute: 28 mg (10% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3160-2800 (NH), 1780 (Lacton), 1638 (Lactam)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 11.7 (s, 1H, NH, aus=tauschbar), 8.2 (m, 1H, aromat.H-8), 8.0-7.5 (m, 7H, aromat.), 6.7 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), [3.57 (s, 5.33 H, 2/3 Mol Dioxan)]

MS (240°C) : m/z = 277 (100%, M⁺), 260 (7), 248 (17), 232 (30), 220 (20), 204 (23), 104 (43), 89 (50)

C₁₇H₁₁NO₃

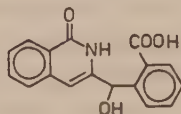
(277.3 +

C₄H₈O₂ × 0.66)

Ber.: C 70.3 H 4.89 N 4.2

Gef.: C 69.9 H 4.60 N 4.2

2-[(1,2-Dihydro-1-oxo-3-isochinolinyl)-hydroxymethyl]-benzoesäure (91)



14 mg 90 (0.05 mmol) werden in 2 ml 5proz. Natronlauge durch Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wird mit 2N-Salzsäure angesäuert (pH 2). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln, die sich ab 248°C braun färben und bei 268°C schmelzen. Ausbeute: 6 mg (41% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3380 (OH), 3200-2500 (NH/COOH), 1685-1675 (COOH), 1638 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 11.2 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.12 (m, 1H, arom.H-8), 7.86-7.4 (m, 7H, arom.), 6.34 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.1-3.0 (Mischpeak OH/HDO)

MS (160°C) : m/z = 277 (100%, M^+ -18)

Elementaranalyse wegen Substanzmangels nicht durchführbar.

2-(2-Acetoxy-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure-essigsäureanhydrid (83d)

105 mg 82 (0.3 mmol) werden in Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst. Es wird i.Vak. eingeengt und der ölige Rückstand mit Ether aufgenommen. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert wird.

Farblose Nadeln vom Schmp 141°C.

Ausbeute: 60 mg (53% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1810, 1740 (Anhydrid), 1775 (NO-Acetyl), 1660 (Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.5-8.3 (m, 1H, arom.), 8.1-8.0 (m, 1H, arom.), 7.7-7.3 (m, 6H, arom.), 6.0 (s, 1H, H-4), 4.4 (s, 2H, CH_2), 2.2 (s, 6H, COCH_3)

MS (180°C) : m/z = 379 (25%, M^+), 337 (3), 336 (4), 320 (10), 295 (6), 293 (6), 277 (100)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6$

(379.4)

Ber.: C 66.5 H 4.52 N 3.7

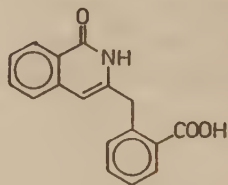
Gef.: C 66.7 H 4.38 N 3.5

2-(1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (93a)

a)

1.5 g 80a (0.5 mmol) werden in 50 ml Ethanol mit 20 ml conc. Ammoniak 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 3N-Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und aus DMSO/Wasser umkristallisiert.

Farblose Nadeln, die sich ab 245°C gelb färben und bei 273°C schmelzen. Ausbeute: 1.18 g (85% d.Th.)



b)

Analog aus 1.4 g 92 ; Ausbeute: 1.15 g (83% d.Th.)

c)

Analog aus 1.4 g 84 ; Ausbeute: 1.18 g (85% d.Th.)

d)

0,13 g 94 werden in 5 ml 5proz. Natronlauge 5 min zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird mit 6N-Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 0.1 g (72% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200-2700, 2600-2300, 2000-1800, 1675 (COOH), 1645 (Lactam), 1625 (C=C)
 250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.7 (mc, 1H, COOH, austausch=bar), 11.4 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.1 (m, 1H, aromat.H-8), 7.9 (m, 1H, aromat.), 7.6-7.4 (m, 6H, aromat.), 6.0 (s, 1H, H-4), 4.2 (s, 2H, CH_2)
 MS (200°C) : m/z = 279 (19%, M^+), 261 (100), 232 (44), 204 (30), 178 (12), 115 (20), 102 (12), 89 (82)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

(279.3)

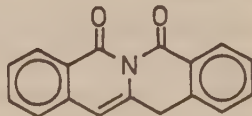
Ber.: C 73.1 H 4.69 N 5.0

Gef.: C 72.8 H 4.50 N 5.0

12H-Dibenzo[b,g]chinolizin-5,7-dion

(94)

0.28 g 93a (1 mmol) werden in Acetanhydrid durch Erhitzen gelöst. Beim Erkalten kristallisieren hellgelbe Nadeln aus.
 Schmelzintervall: 270-275 °C
 Ausbeute: 0.13 g (50% d.Th)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1730, 1670 (C=O), 1625 (C=C)
 250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.2 (m, 1H, aromat.), 8.0 (m, 1H, aromat.), 7.85-7.47 (m, 6H, aromat.), 6.66 (s, 1H, H-13), 4.31 (s, 2H, CH_2)
 MS (100) : m/z = 261 (100%, M^+), 232 (54), 204 (28)

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

(261.3)

Ber.: C 78.1 H 4.23 N 5.4

Gef.: C 77.7 H 3.95 N 5.2

Spiro[1H-2-benzopyran-3(4H),3'(4'H)-isochinolin]1,1'(2'H)-dion

(95)

a)

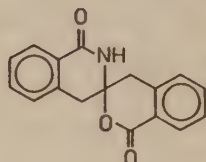
0.56 g **84** (2 mmol) werden in 50 ml Ethanol mit 20 ml conc. Ammoniak bei Raumtemperatur bis zur Lösung gerührt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand in 20 ml Chloroform suspendiert und filtriert. Das Filtrat wird i.Vak. eingeengt, der Rückstand kurz mit 10 ml Aceton ausgekocht und heiß filtriert. Nach Zusatz von Petrolether fallen farblose Nadeln aus, die abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert werden. Farblose Nadeln, die sich ab 240 °C gelb färben und bei 271-275 °C schmelzen (Zers.).

Ausbeute: 30 mg (5% d.Th.)

b)

Analog aus 0.56 g **92** (2 mmol).

Ausbeute: 17 mg (3% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3180 (NH), 1720 (Lacton), 1670 (Lactam)
 250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 9.3 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.0-7.3 (m, 8H, arom.), 3.55 ("s", 2H, Seitenbanden deuten auf AB-System, $J = 17 \text{ Hz}$, $\delta_A \approx \delta_B$), 3.39 und 3.23 (AB, je 1H, $J = 17 \text{ Hz}$)

MS (220°C) : m/z = 279 (23%, M^+), 261 (100)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

(279.3)

Ber.: C 73.1 H 4.69 N 4.7

Gef.: C 73.1 H 4.41 N 4.9

2-(2,5-Dihydro-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-4-ylmethyl)-benzoesäure

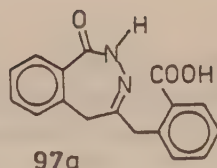
(97a)

a)

Nach AAV 4 aus 0.59 g **80a** und Hydrazinhydrat. Die wässrige Phase wird mit 2N-Salzsäure auf pH 2 angesäuert,

das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt und aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 190°C.

Ausbeute: 0.5 g (85% d.Th.)



b)

Nach AAV 5 aus 0.56 g **92**. Beim Erkalten fällt ein kristallines Produkt aus (Hydraziniumsalz von **98a**), das abgesaugt wird. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung angesäuert und ausgeethert. Die getrocknete (Na₂SO₄) Etherphase wird i.Vak. eingengt, der Rückstand umkristallisiert.

Ausbeute: 0.12 g (20% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3270 (NH), 3100-2500 (COOH), 1680 (COOH), 1635 (Lactam)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 12.5 (mc, 1H, COOH, austauschbar), 10.7 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.0-7.2 (m, 8H, arom.), 4.1 (s, 2H, CH₂), 3.5 (s, 2H, CH₂)

MS (160°C) : m/z = 294 (100%, M⁺), 276 (69), 247 (55), 232 (59), 220 (10), 203 (33)

C₁₇H₁₄N₂O₃

(294.3)

Ber.: C 69.4 H 4.79 N 9.5

Gef.: C 69.1 H 4.62 N 9.5

2-(2,5-Dihydro-2-methyl-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-4-ylmethyl)-benzoesäure (97b)

a)

Analog der Vorschrift a) zur Darstellung von **97a** aus **80a** und Methylhydrazin. Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 165°C.

Ausbeute: 0.43 g (70% d.Th.)

b)

Nach AAV 4 aus **92** und Methylhydrazin. Die wässrige Phase wird angesäuert und ausgeethert; die org. Phase i.Vak. eingengt und

sc(Kieselgel).

Säulendurchmesser 20 mm; Füllhöhe 30 cm; Tropfgeschwindigkeit 35 Tr./ min. Elutionsmittel: Toluol/Essigester 25+75.

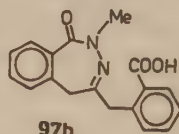
1. und 2. Fraktion: Mischfraktionen (nach Einengen i.Vak. ölige Rückstände)

3. Fraktion: 0.12 g **97b** (20% d.Th.)

c)

Analog der Vorschrift b) aus **84** .

Ausbeute: 60 mg **97b** (10% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200-2500 (COOH), 1685 (COOH), 1635 (Lactam)
 60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 13.0 (mc, 1H, COOH, austausch=bar), 7.9-7.4 (m, 8H, arom.), 4.1 (s, 2H, CH_2), 3.55 (s, 2H, CH_2), 3.3 (s, 3H, CONCH_3)
 MS (160°C) : m/z = 308 (100%, M^+), 261 (56), 247 (24), 232 (21), 219 (28), 203 (26), 191 (29), 189 (39)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

(308.3)

Ber.: C 70.1 H 5.23 N 9.1

Gef.: C 69.7 H 4.98 N 9.0

2-(2-Amino-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure

(98a)

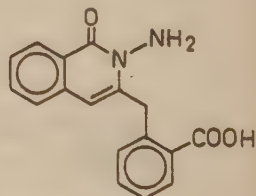
a)

Nach AAV 5 aus **92** und Hydrazinhydrat. Es kristallisiert ein Hydraziniumsalz aus, das abgesaugt und in Wasser gelöst wird. Das durch Ansäuern mit 2N-Salzsäure (pH2) ausgefällte Rohprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Plättchen vom Schmp. 159°C.

Ausbeute: 0.41 g (70% d.Th.)

b)

Nach AAV 4 aus **84** und Hydrazinhydrat. Die wässrige Phase wird mit 2N-Salzsäure auf pH 2 angesäuert, das ausgefallene Rohprodukt



umkristallisiert. Ausbeute: 0.5 g (85% d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3330, 3270 (NH), 3200-2500 (COOH), 1705 (COOH), 1640 (Lactam)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.3 (m, 1H, aromat.H-8), 8.1-7.4 (m, 7H, aromat.), 6.1 (s, 1H, H-4), 5,7 und 3,2 (Misch= peaks OH/NH/HDO), 4.6 (s, 2H, CH_2)

MS (160°C) : m/z = 294 (46%, M^+), 276 (100), 261 (36), 247 (35), 232 (65), 204 (15), 189 (12)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

(294.3)

Ber.: C 69.4 H 4.79 N 9.5

Gef.: C 69.3 H 4.64 N 9.5

2-[1,2-Dihydro-2-[(4-dimethylamino-phenyl)-methyliden-amino]-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl]-benzoesäure (98b)

Lösungen von 0.59 g 98a (2 mmol) und 0.33 g p-Dimethylamino-benzaldehyd (2.2 mmol) in je 10 ml Ethanol werden vereinigt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 257-258°C aus.

Ausbeute: 0.6 g (70% d.Th.)

Beim Ansäuern einer alkohol. Lösung intensive Gelbfärbung.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200-2500 (COOH), 1695 (COOH), 1630 (Lactam)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 12.8 (bs, 1H, COOH, austauschbar), 8.54 (s, 1H, N=CH-), 8.21 (m, 1H, aromat.H-8), 7.9 (m, 1H, aromat.), 7.7-7.0 (m, 8H, aromat.), 6.77 (m, 2H, aromat.), 6.14 (s, 1H, H-4), 4.46 (s, 2H, CH_2), 3.02 (s, 6H, NCH_3)

MS (240°C) : m/z = 425 (18%, M^+), 279 (24), 276 (17), 261 (100)

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

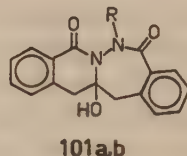
(425.5)

Ber.: C 73.4 H 5.45 N 9.9

Gef.: C 73.1 H 5.36 N 9.8

6,13,13a,14-Tetrahydro-13a-hydroxy-isochino[2,3-c][2,3]benzo-
diazepin-5,8-dion (101a)

Nach AAV 6 aus 0.56 g 92 und Hydrazinhydrat.
Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt
und aus DMSO/Wasser umkristallisiert.
Farblose Würfel, die sich ab 280°C braun
färben und bei 300-302°C unter Zersetzung
schmelzen. Ausbeute: 0.15 g (25% d.Th.)



IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3360-3150 (OH/NH), 1660-1640 (C=O)
250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 10.3 (s, 1H, NH, austausch=bar), 7.8 (m, 1H, aromat.), 7.6 (m, 1H, aromat.), 7.5-7.3 (m, 6H, aromat.), 6.84 (s, 1H, OH, austauschbar), 3.47 und 3.08 (AB, je 1H, J = 14 Hz, C(14)HH), 3.15 (s, 2H, C(13)H₂)
MS (220°C): m/z = 294 (39%, M⁺), 276 (100), 247 (45), 232 (48)

C₁₇H₁₄N₂O₃

(294.3)

Ber.: C 69.4 H 4.79 N 9.5

Gef.: C 69.1 H 4.58 N 9.4

6,13,13a,14-Tetrahydro-13a-hydroxy-6-methyl-isochino[2,3-c][2,3]
benzodiazepin-5,8-dion (101b)

Nach AAV 6 aus 0.56 g 92 und Methylhydrazin.
Die Lösung wird i.Vak. eingeeengt, der Rückstand sc (Kieselgel).
Säulendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 30 cm, Tropfgeschwindigkeit
30 Tropfen/min, Elutionsmittel: Toluol/Essigester 25+75
1. Fraktion: 0.18 g Edukt 92
2. Fraktion: Aus DMSO/Wasser farblose Nadeln vom Schmp 215-216°C.
Ausbeute: 0.12 g (39% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3330-3200 (OH), 1665-1650 (C=O)
250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 7.8-7.3 (m, 8H, aromat.),
7.0 (s, 1H, OH, austauschbar), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.39 und 3.11

(AB, je 1H, J = 14 Hz, C(14)HH), 3.16 (s, 2H, C(13)H₂)
 MS (200) : m/z = 308 (25%, M⁺), 262 (54), 234 (58)

C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	Ber.: C 69.7	H 5.20	N 9.0
(308.3)	Ber.: C 69.6	H 5.08	N 8.9

6H,14H-Isochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin- 5,8-dion (100a)

a)

Aus 0.59 g 97a oder 98a durch Erhitzen in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 5 Tropfen conc. Salzsäure. Nach kurzer Zeit fällt 100a als feinkristalliner farbloser Niederschlag aus.
 Schmp. 302-305°C ; Ausbeute: 0.5 g (90% d.Th)

b)

0.15 g 101a werden in 70 ml Toluol unter Zusatz von 50 mg p-TosOH 3 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand aus DMF/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 302-305°C; Ausbeute: 0.1 g (73% d.Th)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3190,3120 (NH), 1670,1648 (C=O)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ/ppm = 10.9 (s, 1H, NH, austausch=bar), 8.2 (m, 1H, aromat.), 7.8-7.5 (m, 7H, aromat.), 6.8 (s, 1H, H-13), 4.57 und 3.92 (AB, je 1H, J = 14 Hz, CHH)

MS (200°C) : m/z = 276 (100%, M⁺), 261 (15), 247 (85), 232 (75)

C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	Ber.: C 73.9	H 4.38	N 10.1
(276.3)	Gef.: C 73.8	H 4.15	N 10.1

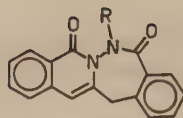
6-Methyl-6H,14H-isochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion
 (100b)

a)

0.3 g 97b (1 mmol) werden durch Erhitzen in Acetanhydrid gelöst.

Beim Erkalten kristallisiert **100b** in farblosen Nadeln vom Schmp. 223-224°C aus.

Ausbeute: 0.17 g (60% d.Th.)



100a-c

b)

Durch Erhitzen in 5proz. Natronlauge bzw. durch Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol wird aus 0.55 g **100a** (2 mmol) ein Natriumsalz gebildet, das beim Erkalten der wässrigen Lösung ausfällt bzw. durch Einengen der methanol. Lösung i.Vak. dargestellt wird und nach AAV 7 mit 3 ml-Methyljodid methyliert wird.

Die org. Phase wird i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 223-224°C. Ausbeute: 0.55g (90% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1670, 1645 (C=O), 1630 (C=C)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : δ/ppm = 8.15 (m, 1H, arom.), 7.8-7.4 (m, 7H, arom.), 6.8 (s, 1H, H-13), 4.33 und 3.94 (AB, je 1H, J = 14 Hz, CHH), 3.45 (s, 3H, NCH_3)

MS (120°C) : m/z = 290 (69%, M^+), 261 (100)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

(290.3)

Ber.: C 74.4 H 4.82 N 9.6

Gef.: C 74.3 H 4.65 N 9.4

6-Acetyl-6H,14H-isochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion

(100c)

0.59 g **98a** (2 mmol) werden durch Erhitzen in Acetanhydrid gelöst. Beim Erkalten kristallisieren farblose Nadeln aus, die ab 238°C unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 0.45 g (70% d.Th.)

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1720 (Acetyl), 1700 (Siebenring-Carbonyl), 1672 (Sechsring-carbonyl), 1635 (C=C)

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ/ppm = 8.4 (m, 1H, arom.), 8.1 (m, 1H, arom.), 7.7-7.3 (m, 6H, arom.), 6.5 (s, 1H, H-13), 4.3

und 3.7 (AB, je 1H, $J = 14$ Hz, CHH), 2.81 (s, 3H, COCH₃)

MS (240°C): $m/z = 318$ (11%, M⁺), 276 (100)

C₁₉H₁₄N₂O₃

(318.3)

Ber.: C 71.7 H 4.23 N 8.8

Gef.: C 71.5 H 4.23 N 8.7

2,3-Dihydro-2,3-dimethylspiro[4H-2,3-benzodiazepin-4,3'-3'-H-2-benzopyran]-1(5H),1'(4'H)-dion (99b)

Nach AAV 4 aus 0.6 g 80a und N,N'-Dimethylhydrazin.

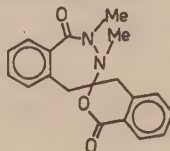
Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird so gereinigt (Kieselgel).

Säulendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 30 cm, Tropfgeschwindigkeit: 40 Tropfen/min, Elutionsmittel:

Chloroform/Aceton 85+15

Die 1. Fraktion liefert nach Einengen i.Vak. aus Dioxan/Petrolether farblose Spieße vom Schmp. 172°C.

Ausbeute: 0.45 g (70% d.Th.)



IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 1700$ (Lacton), 1643 (Lactam)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 8.15$ (m, 1H, aromat.), 7.8-7.3 (m, 6H, aromat.), 7.0 (m, 1H, aromat.), 3.44 (s, 3H, CONCH₃), 3.33 und 2.94 (AB, je 1H, $J = 13.9$ Hz, C(5)HH), 3.38 und 2.98 (AB, je 1H, $J = 16.4$ Hz, C(4')HH), 2.7 (s, 3H, NCH₃)

MS (160°C): $m/z = 322$ (100%, M⁺), 293 (9), 262 (48), 246 (28), 235 (45), 219 (70), 207 (80)

C₁₈H₁₈N₂O₃

(322.3)

Ber.: C 70.8 H 5.63 N 8.7

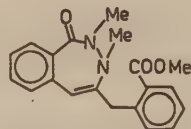
Gef.: C 70.7 H 5.53 N 8.7

2-(2,3-Dihydro-2,3-dimethyl-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-3-ylmethyl)-benzoesäuremethylester (103b)

Lösungen von 0.32 g 99b (1 mmol) und 30 mg Natrium (1.3 mmol) in je 10 ml absol. Methanol werden vereinigt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird nach AAV 7 mit 2 ml Methyljodid methyliert.

Die org. Phase wird i.Vak. eingeengt. Der Rückstand liefert aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 165°C.

Ausbeute: 0.2 g (60% d.Th.)



IR (KBr): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1670, 1625$ (C=O/C=C)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : $\delta/\text{ppm} = 7.9-7.1$ (m, 8H, arom.), 5.99 (s, 1H, H-5), 4.06 und 3.98 (AB, je 1H, $J = 15.6$ Hz, CHH) 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.78 und 2.69 (je s, je 3H, je NCH_3)

MS (80°C) : $m/z = 336$ (100%, M^+), 321 (5), 306 (32), 293 (12), 277 (11), 274 (23), 261 (36), 246 (77), 232 (20), 218 (40), 202 (24), 190 (86)

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

(336.4)

Ber.: C 71.4 H 5.99 N 8.3

Gef.: C 71.2 H 5.98 N 8.2

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 S. GABRIEL, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **11**, 1007 (1878).
- 2 C. GRAEBE, F.TRÜMPY, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **31**, 377 (1898).
- 3 E.J.MORICONI, F.J.CREEGAN, J.Org.Chem. **31**, 2090 (1966).
- 4 J.GOTTLIEB, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **32**, 966 (1899).
- 5 M.FLAMMANG, C.G.WERMUTH, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. **12**, 121 (1977).
- 6 Drugs of the Future **8**, 199 (1983).
- 7 K.TASAKA, M.AGAKI, Arzneim.Forsch. **29**, 488 (1979).
- 8 Drugs of the Future **3**, 55 (1978).
- 9 B.Z.AHN, F.ZYMALKOWSKI, Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.) **311**, 569 (1978).
- 10 Drugs of the Future **7**, 889 (1982).
- 11 E.C.WHITE, J.H.HILL, J.Bacteriol. **45**, 433 (1943).
- 12 H.MAEHR, Pure Appl.Chem. **28**, 603 (1971).
- 13 O.MIKES, J.TURKOVA, Chem.Listy **58**, 65 (1964).
- 14 H.KEHL, Chemistry and Biology of Hydroxamic Acids (Proc. Int. Symp. 1981), Karger, Basel 1982.
- 15 L.BAUER, O.EXNER, Angew.Chem. **86**, 419 (1974).
- 16 H.AUTERHOFF, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie 9.Aufl. S. 106, Wiss. Verlagsanstalt Stuttgart 1978.
- 17 Sonderheft *Ciclopiroxolamin*, Arzneim.Forsch. **31**, 1309 (1981).
- 18 G.ORZALESI, Arzneim.Forsch. **30**, 1607 (1981).
- 19 M.MAJEWSKI, B.SERAFIN, Wiad.Chem. **33**, 311 (1979).
- 20 EISAI CO., Ltd., Belg.Pat. 878,836 (1980), C.A. **93**, P 7677 e (1980)
- 21 C.W.YOUNG, Cancer Res. **27**, 535 (1967).
- 22 D.P.GRIFFITH, D.MASHER, Invest.Urol. **11**, 228 (1973).

- 23 K.MUNATAKA et al., Chem.Pharm.Bull. **28**, 2045 (1980).
- 24 P.L.SKIPPER et al., Cancer Res. **40**, 4704 (1980).
- 25 J.KNABE, K.SCHALLER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **300**, 62 (1967).
- 26 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 843 (1977).
- 27 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **315**, 925 (1982).
- 28 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **316**, 110 (1983).
- 29 S.GABRIEL, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **18**, 1251 (1885).
- 30 K.BOWDEN, G.R.TAYLOR, J.Chem.Soc. (B), 1390 (1971).
- 31 A.MARSILI, V.SCARTONI, Gazz.Chim.Ital. **102**, 507 (1972).
- 32 K.BOWDEN, G.R.TAYLOR, J.Chem.Soc. (B), 1395 (1971).
- 33 R.L.Mc.KEE, "The 1,2-Oxazines" in R.H.WILEY ed. The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol. **17**, S. 329, Interscience Publishers, New York 1962.
- 34 P.JENCKS, J.Am.Chem.Soc. **80**, 4581 (1958).
- 35 P.JENCKS, J.Am.Chem.Soc. **80**, 4585 (1958).
- 36 D.H.WILLIAMS, J.FLEMING, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2.Aufl. S.100, G.Thieme Verlag Stuttgart (1971).
- 37 J.B.BAPAT, et al., "Cyclic Hydroxamic Acids" in A.R. KATRITZKY and A.J.BOULTON ed. Advances in Heterocyclic Chemistry **10**, 199 (1969), Academic Press New York.
- 38 G.ZINNER, V.RUTHE, Chemiker Ztg. **101**, 451 (1977).
- 39 G.ZINNER et al., Synthesis **1971**, 148.
- 40 S.GABRIEL, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **18**, 2433 (1885).
- 41 L.SCHNEKENBURGER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 734 (1964).
- 42 E.J.MORICONI et al., J.Org.Chem. **28**, 2215 (1963).

- 43 J.EPHRAIM, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **24**, 2820 (1891).
- 44 H.WATANABE et al., J.Org.Chem. **34**, 1786 (1969).
- 45 R.T.COUTTS, Can.J.Pharm.Sci. **2**, 27 (1967).
- 46 F.G.BADDAR et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, **1973**, 2448 .
- 47 R.E.ROSE, W.SCOTT, J.Am.Chem.Soc. **39**, 273 (1917).
- 48 H.KROPF (Hrsg.), Methoden der Organischen Chemie (HOUBEN-WEYL), 4.Aufl., Bd.4,1c, S.156-167, G.Thieme Verlag Stuttgart 1980 .
- 49 W.MÜLLER et al., Chem.Ber. **106**, 332 (1973) .
- 50 R.S.MALI et al., Synthesis **1982**, 329 .
- 51 O.NEUNHOEFFER, R.GOTTSCHLICH, Justus Liebigs Ann.Chem. **736**, 100 (1970) .
- 52 R.T.COUTTS, Can.J.Pharm.Sci. **2**, 1 (1967) .
- 53 Methoden der Organischen Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd.8, S.688, G.Thieme Verlag Stuttgart 1952 .
- 54 G.ZINNER, B.GEISTER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 39 (1974).
- 55 P.A.S.SMITH, The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Com= pounds Vol.2, S.68, Benjamin New York 1966 .
- 56 O.EXNER, Coll.Czech.Chem.Comm. **21**, 1500 (1956) .
- 57 G.C.LEVY, G.L.NELSON, Carbon-13-NMR for Organic Chemists, S.109, Wiley Interscience, New York 1972 .
- 58 L.J.BELLAMY, Ultrarot Spektrum und chemische Konsti= tution, 2.Aufl., S.169, D.Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966 .
- 59 L.HORNER, H.STEPPAN, Justus Liebigs Ann.Chem. **606**, 524 (1957) .
- 60 H.G.SCHECKER, G.ZINNER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **313**, 926 (1980) .
- 61 U.GESSNER et al., Chem.Ber. **115**, 2865 (1982) .
- 62 H.BUDZIKIEWICZ et al., Mass Spectrometry of Organic Compounds, S.342, Holden-Day Inc. 1967 .

- 63 D.W.HUGHES, D.B.MacLEAN, "The 13-C-NMR-Spectra of Isoquinoline Alkaloids" in A.BROSSI ed. The Alkaloids Vol.18, S.217, 1980 .
- 64 W.BREMSEr et al., Chemical Shift in Carbon-13-NMR-Spectroscopy, Springer Verlag Berlin 1982 .
- 65 E.LEETE, N.KOWANKO, Tetrahedron Lett. **47**, 4103 (1975) .
- 66) T.CLERC et al., 13-C-Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main 1973 .
- 67 E.KLEINPETER, R.BORSODRF, 13-C-NMR in der organischen Chemie, Akademie Verlag Berlin (DDR) 1981 .
- 67a l.c. S.151 .
- 68 E.PRETSCH et al., Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, S. C170, Springer Verlag Berlin 1976 .
- 69 J.KNABE, G.GRUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 529 (1964) .
- 70 S.D.JOLAD, C.STEELINK, Ind.J.Chem. **6**, 678 (1968) .
- 71 K.NAGARAJAN, P.M.PILLAI, Ind.J.Chem. **5**, 173 (1967) .
- 72 D.K.MUCENIECE, V.P.OSKAJA, Ref.Zh.Khim. 1971, Abstr.Nr. 11, Zh 207 , C.A. **77** , 342539g (1972) .
- 73 G.V.BOYD, R.L.MONTEIL, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1 **1980**, 846 .
- 74 E.PRETSCH et al., Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, S.I185, Springer Verlag Berlin 1976 .
- 75 J.AKNIN, D.MOLHO, Bull.Soc.Chim.Fr. **1965**, 3025
- 76 H.WÖLBLING, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **38**, 3846 (1905) .
- 77 D.E.AMES, W.D.DODDS, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, **1972**, 707 .
- 78 M.D.NAIR, P.A.MALIK, Ind.J.Chem. **10**, 341 (1972) .
- 79 F.ALI-OSMAN, Dissertation FU-Berlin 1982 .

- 80 H.R.MAURER, R.HENRY, Blut 33, 11 (1976) .
- 81 R.MASCHLER, H.R.MAURER, Virchows Arch.B Cell Path.
25, 345 (1977) .
- 82 H.R.MAURER et al., J.Immunol.Methods: 18, 353 (1977) .
- 83 A.ULMER, H.R.MAURER, Immunology 34, 915 (1978) .

LEBENS LAUF

Geburtsdatum	1. Juli 1954	
Geburtsort	Bonn-Beuel	
Eltern	Hans Günter Hardt, Kaufmann Rosi Hardt, Apothekerin	
Schulbildung	1960 - 1962 Volksschule Bröl (Bez.Köln) 1962 - 1964 Volksschule Hennef-Geistingen April 1964 - Mai 1972 St.Antonius-Kolleg (human.Gymnasium), Neunkirchen (Bez.Köln)	
Abitur	25.5.1972	
Studium	WS 1972/73 - SS 1975 Chemie-Studium Universität Wien WS 1975/76 - SS 1977 Pharmazie-Studium Universität Wien SS 1977 - WS 1977/78 Pharmazie-Studium Philipps-Universität Marburg SS 1978 - WS 1979 Pharmazie-Studium FU-Berlin	
Praktisches Jahr	Okt. 1979 - März 1980	Carl-Schurz-Apotheke Berlin-Spandau
Pharmazeutisches Staatsexamen	15.1.1981	
Approbation als Apotheker	7.7.1981	
Beginn der vorliegen= den Dissertation	April 1981	seitdem wiss.Mitarbeiter (Teil= zeitbeschäftigung) am Institut für Pharmazie, FU-Berlin

